



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente mártir”

**IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LAS CC. AA:
RELACIÓN CON LOS NIVELES DE VITAMINA D Y
OTROS FACTORES DE RIESGO.**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR A TÍTULO DE
“GRADO EN MEDICINA”**

Presentado por: Andrea Hernández Ramos

Tutor Profesor: Dr. José Belda Ramírez

**Departamento de Medicina. MyC del Aparato
Respiratorio**

VALENCIA A 11 DE MAYO DE 2021.

ABREVIATURAS

ACE2: Enzima convertidora de angiotensina 2

ARN: Ácido ribonucleico

BRA: Bloqueador de los receptores de angiotensina

CCAA: Comunidades autónomas

CID: Coagulación intravascular diseminada

COVID-19: CoronaVirus Infectious Disease de 2019.

DM: Diabetes mellitus

EP: Embolia pulmonar

EPOC: Enfermedad obstructiva pulmonar crónica.

GI: Gastrointestinal

HIC: Hipertensión intracraneal

HTA: Hipertensión arterial

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IL-2: Interleucina 2.

IL-6: Interleucina 6

INE: Instituto Nacional de Estadística

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MAS: Síndrome de activación de macrófagos

MERS: Síndrome respiratorio de oriente medio

MOF: Fallo multiorgánico

PCR: Prueba de reacción en cadena de la polimerasa

PDF: Portable Document Format

PTT: Tiempo parcial de tromboplastina

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

RR: Riesgo relativo

SARS-COV-2: Síndrome respiratorio agudo-severo por coronavirus tipo 2

SDRA: Síndrome de dificultad respiratoria aguda

SNC: Sistema nervioso central

SNP: Sistema nervioso periférico

TC: Tomografía computarizada

TMPRSS2: Serina proteasa celular transmembrana de tipo 2

TVP: Trombosis venosa profunda

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN:	1
PALABRAS CLAVE:	1
ABSTRACT:	2
PALABRAS CLAVE.....	2
INTRODUCCIÓN:	3
¿QUÉ ES LA COVID-19?	4
FISIOPATOLOGÍA.....	5
SINTOMATOLOGÍA.....	8
MANIFESTACIONES CUTANEAS:	8
MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES (GI) Y HEPÁTICAS.....	10
MANIFESTACIONES RENALES	12
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	13
MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS	15
MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES	16
FACTORES DE RIESGO.....	17
DIABETES	18
HTA	19
TABACO	20
EDAD Y SEXO	21
VITAMINA D.....	22
HIPÓTESIS:	24
OBJETIVO:	24
MATERIAL Y MÉTODOS:	25
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	33
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34

RESULTADOS.....	36
VITAMINA D.....	40
MAYORES DE 60 AÑOS	41
SEXO	42
DIABETES E HIPERTENSIÓN.....	44
TABACO	46
REGRESIÓN MULTIVARIANTE	47
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIONES:.....	55
BIBLIOGRAFÍA	56
ANEXO I: PÓSTER.....	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: MANIFESTACIONES CUTANEAS	9
Tabla 2: FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LAS ENFERMEDADES GI.....	11
Tabla 3: MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS COVID-19.....	14
Tabla 4: TÉRMINOS MESH	26
Tabla 5: INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA	27
Tabla 6: NIVELES DE VITAMINA D EN CADA COMUNIDAD AUTÓNOMA.....	30
Tabla 7: PREVALENCIA DE LOS DISTINTOS FACTORES DE RIESGO EN CADA CCAA.....	36
Tabla 8: TASA DE INCIDENCIA DE CONTAGIO, HOSPITALIZADOS, UCI, FALLECIDOS, FALLECIDOS MAYORES DE 60 AÑOS Y FALLECIDOS POR SEXOS DE COVID-19 EN CADA CCAA.....	37
tabla 9: RHO DE SPEARMA.....	39

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: GRÁFICO DE DISPERSIÓN DE LAS CORRELACIONES SIGIFICATIVAS ENTRE EL NUMERO DE FALLECIDOS Y LOS NIVELES PUBLICADOS DE VITAMINA D EN LAS DISTINTAS CC.AA.	40
Gráfico 2: CORRELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE HOSPITALIZADOS, Y FALLECIDOS POR COVID Y EL NÚMERO DE PERSONAS > 60 AÑOS EN LAS DISTINTAS CC. AA.	42
Gráfico 3: GRÁFICO DE DISPERSIÓN: FALLECIDOS POR COVID-19 Y FALLECIDOS SEGÚN SEXO POR COVID-19 EN LAS DISTINTAS CCAA	43
Gráfico 4: DIAGRAMA DE BARRAS. HOMBRES Y MUJERES FALLECIDOS EN CADA CCAA POR COVID-19.....	43
Gráfico 5: DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE TASA DE CONTAGIOS, HOSPITALIZADOS, UCI Y FALLECIOS POR DIABETES POR CADA CCAA	44
Gráfico 6: DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE CONTAGIOS, HOSPITALIZADOS, UCI Y FALLECIDOS POR HTA POR CADA CCAA.....	45
Gráfico 7: DIAGRAMAS DE DISTRIBUCIÓN DE CONTAGIOS, HOSPITALIZADOS, UCI Y FALLECIDOS POR FRUMADORES.....	46

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV2 (14).....	7
Ilustración 2: POSIBLES FACTORES DE RIESGO QUE INFLUYEN EN LA TASA DE CONTAGIOS, HOSPITALIZADOS, UCI Y FALLECIDOS POR LA COVID-19 EN LAS DISTINTAS CCAA.	23
Ilustración 3: SELECCIÓN DE ARTÍCULOS DE VITAMINA D. según diagrama de flujo PRISMA.(76).....	28

RESUMEN:

En nuestro país, se observan diferencias en el impacto de la COVID-19 en las distintas comunidades autónomas, esto se podría explicar por la edad, el sexo, los niveles de vitamina D, antecedentes de diabetes, hipertensión o tabaquismo.

Objetivo: Estudiar si la incidencia y gravedad de la enfermedad COVID-19 en las comunidades autónomas españolas se relacionaba con los niveles en sangre de vitamina D y la prevalencia de otros factores de riesgo como HTA, tabaco y diabetes.

Material y métodos: Se analizaron bases de datos públicas y disponibles en internet Pubmed, Medline, ScienceDirect, Web of Science y medicina en español (MEDES) para los datos de niveles medios de vitamina D. Para los otros factores de riesgo se obtuvieron del ministerio de sanidad y el instituto nacional de estadística.

Resultados: Se observa en la regresión multivariante cómo influye en las tasas de contagios, hospitalizados, UCI y fallecidos por la COVID-19, el déficit de Vitamina D, ser varón, > 60 años y ser fumador. Con una ($r=0.72$, $p=0.029$), ($r=0.71$, $p=0.011$), ($r=0.75$, $p=0.015$) y ($r=0.64$, $p=0.046$) respectivamente. No encontrándose correlaciones significativas con otras comorbilidades como la diabetes o la hipertensión arterial.

Conclusión: Los datos muestran que los niveles de vitamina D, varón, la edad >60 años y el antecedente de fumador en la población general, parecen relacionarse de manera significativa con los contagios, hospitalizados, UCI y fallecimientos por la COVID-19 en las comunidades autónomas. Esto sugiere que podrían ser potenciales factores de riesgo para padecer con mayor o menor gravedad la enfermedad.

PALABRAS CLAVE:

Los términos de búsqueda que se han empleado son: COVID-19, vitamina D, 25-OH vitamina D, Spain, niveles bajos de vitamina D, hipertensión arterial, diabetes, tabaco, CCAA.

ABSTRACT:

In our country, differences are observed in the impact of COVID-19 in the different autonomous communities, this could be explained by age, sex, vitamin D levels, diabetes, hypertension, or smoking.

Objective: To study if the incidence and severity of the COVID-19 disease in the Spanish autonomous communities was related to the blood levels of vitamin D and the prevalence of other risk factors such as hypertension, tobacco and diabetes.

Material and methods: Public databases available on the internet Pubmed, Medline, ScienceDirect, Web of Science and Medicine in Spanish (MEDES) were analyzed for data on mean levels of vitamin D. For the other risk factors, they were obtained from the Ministry of health and the national institute of statistics.

Results: It is observed in the multivariate regression how it influences the rate of infections, hospitalized, ICU and deaths from COVID-19, the deficiency of Vitamin D, male, > 60 years and being a smoker. With a ($r = 0.72$, $p = 0.029$), ($r = 0.71$, $p = 0.011$), ($r = 0.75$, $p = 0.015$) and ($r = 0.64$, $p = 0.046$) respectively. No significant correlations were found with other comorbidities such as diabetes or high blood pressure.

Conclusion: The data show that vitamin D levels, male, age > 60 years and a history of smoking in the general population, seem to be significantly related to infections, hospitalized, ICU and deaths from COVID-19 in the autonomous communities. This suggests that they could be potential risk factors for suffering the disease with greater or lesser severity.

PALABRAS CLAVE

The search terms that have been used are: COVID-19, vitamin D, 25-OH vitamin D, Spain, low levels of vitamin D, arterial hypertension, diabetes, tobacco and CCAA.

INTRODUCCIÓN:

Desde enero de 2020 se está viviendo una situación de pandemia, tanto en España como en el resto del mundo, debido a una enfermedad de nueva aparición y, por tanto, en su día desconocida.

Un año después, tenemos más información acerca de qué es el SARS-COV2, cómo funciona, qué produce, a quién afecta de manera más significativa, qué factores de riesgo son los que probablemente influyan en la gravedad y qué personas son más susceptibles de un contagio, un ingreso hospitalario, un ingreso en UCI o de fallecer.

Uno de los datos más curiosos de esta pandemia es que la infección no ha afectado por igual a todas las poblaciones, ni a todos los países. En España, puede observarse que las tasas de incidencia ajustadas a la población de cada comunidad autónoma son muy diferentes de unas comunidades a otras.

Esta variabilidad también se aprecia en las tasas de hospitalizados, ingresados en UCI o fallecidos que reflejarían la gravedad de la infección. Es posible que sea puro azar el motivo de estas diferencias, pero en medicina el azar suele obedecer a la falta de conocimientos.

Así, aunque las causas por las que la infección ataca más o menos a una persona o población no son conocidas, sí parece razonable pensar que obedecen a características específicas de la población que conforma una determinada comunidad autónoma en relación con la enfermedad.

Como realizar un estudio de ámbito nacional controlando todos los factores de riesgo descritos con relación a la COVID-19 o a su gravedad sería muy largo y costoso, hemos planteado un estudio que utiliza datos ya publicados de prevalencia de las diferentes comunidades autónomas sobre distintos factores que podrían tener relación con la susceptibilidad a adquirir la infección o a padecerla de forma más grave.

¿QUÉ ES LA COVID-19?

Es una enfermedad respiratoria viral producida por la infección por el virus llamado SARS-CoV2, siendo SARS la abreviatura de síndrome respiratorio agudo severo. A esta enfermedad se le ha llamado COVID-19 por sus siglas en inglés correspondiente a COroNaVirus Infectious Disease aparecido en el año 2019. Presenta un desafío para la comunidad sanitaria, no solo debido a su alta infectividad incluso en la fase asintomática, sino también por presentar una virulencia baja, hecho que ha permitido una transmisión rápida (1).

El coronavirus es un virus de ARN monocatenario, grande y envuelto, que se encuentra en humanos, en otros mamíferos, como perros, gatos, vacas y cerdos, y en aves. Estos virus pueden causar enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Los coronavirus más comunes en la práctica clínica son 229E, OC43, NL63 y HKU1, y suelen causar síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes.

El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus en las últimas dos décadas que ha provocado que una enfermedad grave en los seres humanos se propague a nivel mundial. Los brotes anteriores de coronavirus graves incluyen los virus llamados MERS-CoV (de coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio) y SARS-CoV (de coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo, posteriormente llamado 1), que causaron una gran amenaza humanitaria, el SARS-CoV1 en Asia en 2003, y el MERS-CoV en Arabia Saudita en 2012 (2).

A través de la recombinación y variación genética, los coronavirus pueden adaptarse e infectar a nuevos huéspedes. Se cree que los murciélagos son un reservorio natural del SARS-CoV-2, pero se ha sugerido que los humanos se infectaron con el SARS-CoV-2 a través de un huésped intermedio, como el pangolín (3).

Los primeros cuatro casos de un síndrome respiratorio agudo de etiología desconocida se identificaron entre personas vinculadas a un mercado local de productos del mar ("mercado húmedo") en la ciudad de Wuhan, China, el 29 de diciembre de 2019.

A partir de esos 4 primeros casos, y los consecuentes en china, se vieron algunos estudios en los que se podía observar cómo ese virus podría extenderse por otros países (4).

La OMS el 11 de febrero de 2020 estimó que el número de reproducción de SARS-COV2 oscilaba significativamente entre 2,24 y 3,58 (5), esto quiere decir que tiene una capacidad de propagarse y reproducirse elevada, como habían dicho estudios anteriores.

Después, se ha hecho evidente que la infección por SARS-COV2 se produce tras la exposición al virus y que tanto la población normal como la inmunosuprimida parecen susceptibles.

FISIOPATOLOGÍA

Al comienzo de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células, en concreto, a las células epiteliales nasales bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína espiga estructural viral o proteína pico (S) del SARS-CoV-2, que se une a un receptor celular específico. La entrada depende de la unión de la unidad de superficie S1 y de la proteína S a un receptor celular, lo que facilita la unión viral a la superficie de las células diana. Además, requiere cebado de la proteína S, lo que permite la fusión de las membranas virales y celulares (6).

La SARS-COV2 se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), usándolo como receptor para la entrada celular, y emplea la serina proteasa celular transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) para el cebado de la proteína S (7).

El TMPRSS2 presente en la célula huésped promueve la captación viral escindiendo ACE2 y activando la proteína SARS-CoV-2 S, que media la entrada del coronavirus en las células huésped. ACE2 y TMPRSS2 se expresan en las células diana del hospedador, particularmente en las células epiteliales alveolares de tipo II (8). Por tanto, la escisión por TMPRSS2 modula la propagación viral en el huésped infectado.

En la siguiente etapa de infección, cuando se acelera la replicación viral, se compromete la integridad de la barrera epitelial-endotelial. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria y provocando un influxo de monocitos y neutrófilos, lo que provoca un engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos que se infiltran en los espacios aéreos y en el endotelios. Todo esto produce, histológicamente, daño alveolar difuso con exudado fibromixóide celular, junto con descamación de neumocitos y formación de

membrana hialina y edema pulmonar, lo que produce el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), caracterizado por una insuficiencia respiratoria aguda refractaria a la oxigenoterapia (9).

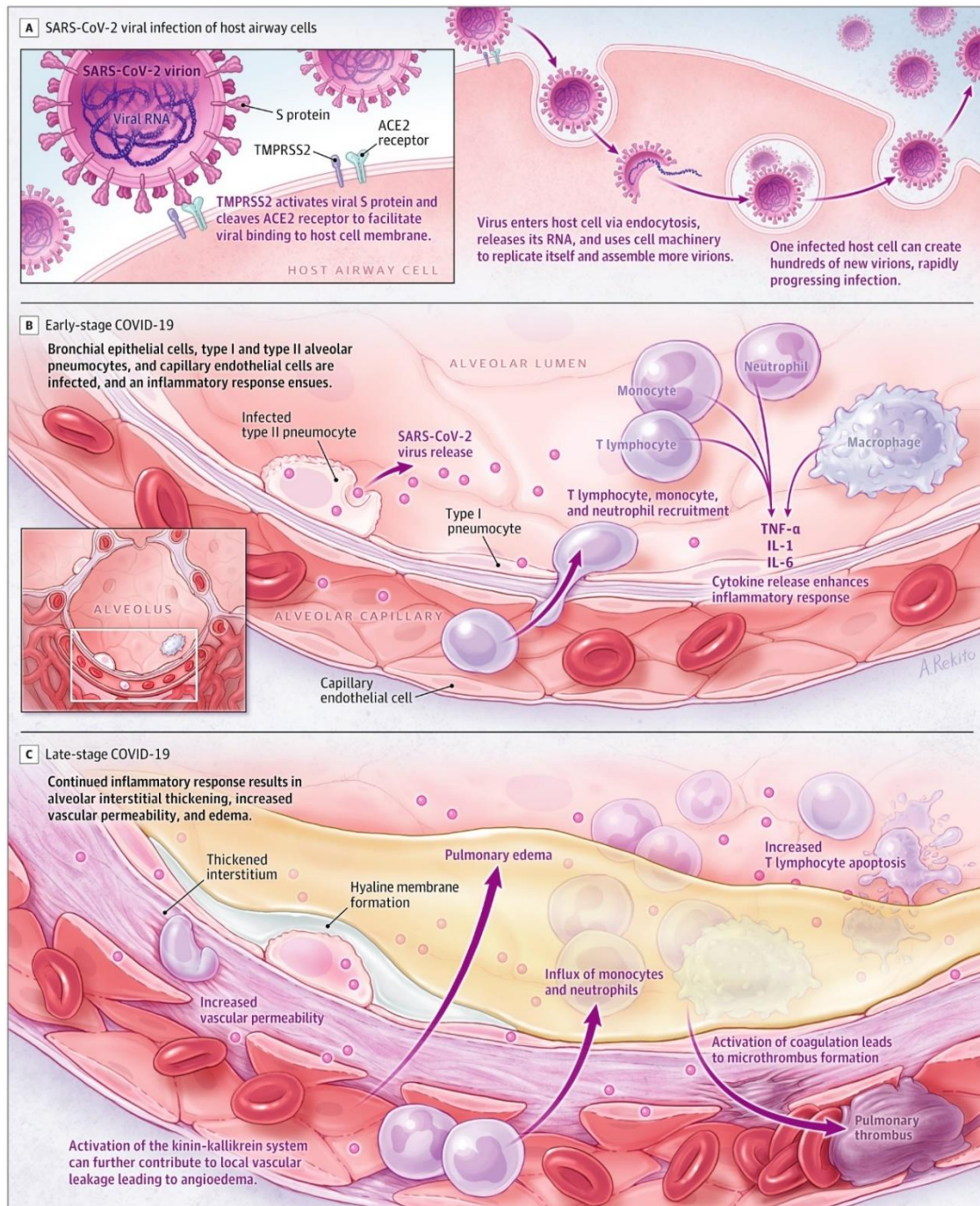
Los hallazgos típicos radiológicos en esta fase de infección de SARS-COV2 en TC (tomografía computarizada) son opacidades en vidrio deslustrados, particularmente en lóbulos periféricos e inferiores, junto con áreas de consolidación lobulares múltiples y subsegmentarias bilaterales (especialmente en casos graves de infección) (10).

En conjunto, la alteración de la barrera endotelial, la transmisión de oxígeno alveolo-capilar disfuncional y la capacidad de difusión de oxígeno alterada son rasgos característicos de la COVID-19 (11).

Las lesiones pulmonares graves en pacientes con COVID-19 se consideran un resultado directo de la infección viral y de una reacción inmune exagerada. Esta está producida por una tormenta de citoquinas que suele cursar con un aumento de los niveles de ferritina sérica y niveles del dímero D, disfunción hepática, tendencia trombótica y coagulación intravascular diseminada (CID) que implica el síndrome de activación de macrófagos (MAS). Por tanto, los tejidos pulmonares inflamados y las células endoteliales dañadas de los vasos alveolares pueden provocar la formación de microtrombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones trombóticas, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones arteriales trombóticas en situaciones críticas en pacientes enfermos con COVID-19 (12).

El desarrollo de sepsis viral, definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, puede contribuir aún más al fallo multiorgánico (13).

ILUSTRACIÓN 1: FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV2 (14).



En esta imagen se puede observar de forma didáctica todo lo mencionado anteriormente. En la imagen A: Se ve cómo se produce la infección viral en las células diana. En la imagen B: Se observa una infección temprana, cómo afecta a neumocito II y produce un aumento de células inflamatorias. Imagen C: Se trata del estado avanzado de la infección. En ella se continúa la respuesta inflamatoria, aumentando la permeabilidad vascular y produciendo edema alveolar.

SINTOMATOLOGÍA

Desde el inicio de la epidemia hasta ahora muchos son los síntomas que se han ido relacionando con la COVID-19. Los síntomas más frecuentes de esta enfermedad son:

- Fiebre
- Tos seca
- Alteración en gusto y olfato
- Mialgia
- Fatiga o disnea.
- Alteraciones en la coagulación

En escalas más avanzadas de la enfermedad, la disnea suele indicar la presencia de neumonía y puede evolucionar gradualmente a un síndrome de distrés respiratorio (SDRA) o fallo multiorgánico (MOF) (15).

Pero no solo tenemos esas manifestaciones. La COVID-19 es una infección sistémica producida por elevación de los marcadores inflamatorios séricos como la proteína C reactiva, la ferritina, la velocidad de sedimentación globular, el dímero D, el fibrinógeno y la lactato deshidrogenasa que es predictiva de enfermedad crítica posterior y mortalidad en pacientes con COVID-19. Es decir, esa liberación exagerada de citoquinas que produce el SARS-COV2 va a ser la que produzca un aumento de IL-6 en sangre y, por tanto, un mayor número de manifestaciones extrapulmonares y mayor gravedad de la enfermedad (16).

Se van a ir explicando las distintas manifestaciones de la COVID-19 por aparatos y sistemas (aunque se excluirá el aparato respiratorio, ya que es en el que nos centramos en la fisiopatología).

MANIFESTACIONES CUTANEAS:

Las manifestaciones cutáneas, un efecto bien conocido de las infecciones virales, están comenzando a notificarse en pacientes con enfermedad COVID-19. Algunas de estas manifestaciones surgen antes de los signos y síntomas más comúnmente asociados con la COVID-19. Aun así, los artículos publicados al inicio de la pandemia en China consideraron

las manifestaciones cutáneas como un signo menor e inespecífico, con erupción en el 0,2% de los pacientes (17).

Sin embargo, a lo largo de la pandemia se ha ido demostrando que la frecuencia de aparición de estas manifestaciones es mucho mayor. Se notificaron lesiones cutáneas atribuibles a la COVID-19 en el 4,9% de los pacientes con resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una serie de 103 pacientes (18). Todo esto está un poco en duda debido al estado de alarma y a las condiciones actuales en las que en atención primaria no se acude de forma presencial. Por tanto, estamos a la espera de nuevos estudios en los que se observe la prevalencia real en una muestra representativa.

En un estudio actual, los autores observaron a un grupo de 375 pacientes inscritos prospectivamente en varios hospitales españoles durante 2 semanas durante el pico de la pandemia. Identificaron 5 patrones clínicos principales relacionados con la COVID-19:

TABLA 1: MANIFESTACIONES CUTANEAS

Patrones	% de aparición	Descripción
Patrón pseudo-chilblain	19%	Áreas acrales de eritema con vesículas o pústulas
Erupciones vesiculares	9%	
Lesiones de urticaria	19%	
Lesiones maculopapulares	47%	
Lívido o necrosis	6%	

Fuente de elaboración propia

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES (GI) Y HEPÁTICAS

Las manifestaciones GI son relativamente frecuentes en la infección por SARS-COV2. Como se puede ver en el siguiente estudio (19) de 254 pacientes que reclutaron el 26% tuvo clínica gastrointestinal. En un metaanálisis que incluyó 60 estudios y 4.243 pacientes, la prevalencia combinada de todos los síntomas gastrointestinales fue del 16,1% en estudios de China y del 33,4% en otros países (20).

A pesar de que las manifestaciones gastrointestinales son menos frecuentes que las respiratorias, pueden aparecer como manifestaciones primarias, como se observó en un estudio estadounidense reciente. Este estudio informó de que el 14,2% de los pacientes con COVID-19 tenían síntomas digestivos como su principal síntoma de presentación, independientemente de la edad o las comorbilidades subyacentes (21).

En otro estudio (17) se han recogido datos de 7736 pacientes con COVID-19 en China y se obtuvo que el síntoma GI más frecuente es la diarrea presente en un 3,8% de los pacientes. En cambio, en el estudio anteriormente mencionado (21), el 33,7% presentaban diarrea como el segundo síntoma gastrointestinal más frecuente, siendo el primero la pérdida de apetito o anorexia con un 36% de pacientes afectados.

De un metaanálisis de 60 estudios (20) en los que se incluye un total de 4232 pacientes, se obtuvo que la prevalencia combinada de las manifestaciones gastrointestinales fue de un 17,6%. De entre los que tuvieron clínica gastrointestinal, el síntoma de pérdida de apetito fue el más frecuente con una prevalencia del 26,8%. Le sigue la diarrea con un 12,5%, después náuseas/vómitos con un 10,2%, y dolor abdominal con una prevalencia del 9,2%.

En resumen, a la vista de los distintos estudios, la frecuencia de aparición de los síntomas gastrointestinales sería:

TABLA 2: FRECUENCIA DE APARICIÓN DE LAS ENFERMEDADES GI.

ORDEN DE APARICIÓN	SÍNTOMAS
1	PÉRDIDA DE APETITO
2	DIARREA
3	NÁUSEAS/ VÓMITOS
4	DOLOR ABDOMINAL

Fuente de elaboración propia

Son numerosos los estudios que han relacionado las enfermedades gastrointestinales con un empeoramiento de la enfermedad por SARS-COV2. Un estudio retrospectivo reciente de EE. UU (22) encontró que los pacientes con síntomas digestivos tenían un riesgo 4 veces mayor de hospitalización en comparación con los pacientes sin síntomas gastrointestinales

En cuanto a la lesión hepática producida por la COVID-19 en personas hospitalizadas, se ha observado un aumento de la bioquímica hepática sérica, principalmente del AST y ALT elevados, y bilirrubina ligeramente elevada (17).

El estudio de cohortes más grande que incluyó 1099 casos de COVID-19 de China, (17) y que ya se ha mencionado con anterioridad, mostró que 21 pacientes (2,1%) tenían hepatitis B preexistente. La elevación general de ALT ocurrió en el 21,3% (158/741) y la elevación de AST en el 22,2% (168/757). Los pacientes graves tenían una mayor probabilidad de elevación de ALT, en comparación con los pacientes no graves (28,1% frente a 19,8%), así como de elevación de AST (39,4% frente a 18,2%). El 10,5% (76/722) de los pacientes presentaron bilirrubina anormal.

Aunque en la actualidad no hay informes de que el SARS-COV2 sea capaz de producir insuficiencia hepática aguda o una reagudización de la insuficiencia hepática crónica en pacientes con la COVID-19, una posible causa del aumento de las enzimas hepáticas y de la producción de lesión hepática que no se ha mencionado con anterioridad podría ser una citotoxicidad directa como resultado de la replicación viral activa en las células hepáticas: el SARS-CoV-2 se une a las células diana a través de ACE2. Debido a que la ACE2 se expresa abundantemente en el hígado y, en particular, en las células epiteliales biliares, el hígado es un objetivo potencial para la infección directa (23).

MANIFESTACIONES RENALES

El riñón, junto con el hígado, el corazón y los pulmones, tiene gran cantidad de receptores ACE2 y, por lo tanto, puede ser uno de los principales objetivos de la infección por SARS-CoV-2. La ACE2 se expresa en el riñón mayoritariamente en la membrana apical del borde en cepillo del túbulo proximal y en niveles inferiores de los podocitos (24).

La COVID-19 en los riñones produce una lesión renal aguda (IRA), pero la prevalencia de esta lesión oscila dependiendo de los estudios que se consulten. Tiene una incidencia en los distintos estudios de entre un 0,5 y un 56,9% (17).

En un estudio donde se incluyeron 701 pacientes (25), se observó que al ingreso presentaban una creatinina sérica y un nitrógeno urico en sangre elevados en el 14,4% y el 13,1% de los pacientes, respectivamente. Se observó además un filtrado glomerular <60 ml/min por 1,73 m² en el 13,1% de los pacientes estudiados. En la hospitalización se vio un aumento de la creatinina sérica, y presencia de proteinuria en el 43,9% de los pacientes. También se vio que los pacientes con creatinina sérica elevada se encontraban entre los pacientes más graves.

En otro estudio de 4610 pacientes se observó que la IRA aparece de forma más frecuente en varones de raza negra 40,5%. (26)

Varias podrían ser las causas de la lesión renal aguda que se produce en los pacientes con COVID-19. Entre ellas destacamos (27) :

- Lesión pulmonar aguda
- Septicemia
- Alteraciones hemodinámicas
- Efectos citotóxicos que producen la lesión tubular y de los podocitos
- Síndrome de liberación de citocina o hiperinflamación
- Rabdomiólisis
- Coagulopatía y microangiopatía
- Glomerulopatía colapsante.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

Durante los brotes anteriores de MERS y SARS, se diagnosticaron en un número pequeño de pacientes manifestaciones neurológicas. Durante el brote de SARS, se descubrieron los siguientes hallazgos neurológicos: edema y degeneración de neuronas, neuronas positivas por hibridación *in situ* y manifestaciones musculares (28).

En una revisión sistemática en *The journal of neurological sciences* (29), se identificaron solo 6 artículos sobre manifestaciones neurológicas por COVID-19. Se concluyó, por tanto, que hay escasos artículos hasta ese momento y que no se han estudiado de manera adecuada.

Sin embargo, a medida que va evolucionando la epidemia de COVID-19 van saliendo más artículos y revisiones sistemáticas acerca de la existencia de manifestaciones neurológicas por COVID-19 (30). Por tanto, se observa un efecto neuropático directo, así como un impacto secundario indirecto producido por la infección por SARS-CoV2.

A continuación, vamos a ver la sintomatología neurológica más frecuente y actualizada en una tabla, que se ha realizado con una serie de artículos. El primero, un estudio en Wuhan, China (31), de 214 pacientes con COVID-19, pone de manifiesto una afectación del sistema nervioso central (SNC) en un total de 53 pacientes (24,8%), del sistema nervioso periférico (SNP) en 19 (8,9%) y del músculo esquelético en 23 (10,7%).

Otro artículo (32) nos muestra un paciente de 79 años SARS-COV2 positivo, en Sari, Irán, con pérdida de conocimiento. Se le realizó un TC (tomografía computarizada) que mostró una hemorragia intracerebral masiva (HIC) en el hemisferio derecho, acompañada de hemorragia intraventricular y subaracnoidea. En este caso se consideró una posible causa la fluctuación de presión arterial relacionada con la interacción del virus con los receptores ACE2 como causante de la HIC.

En otro estudio realizado en el norte de Italia (33) se examinó a 5 pacientes ingresados, quienes, en el transcurso de la enfermedad por SARS-COV2, desarrollaron un síndrome de Guillain-Barré. Además, se les extrajo líquido cefalorraquídeo (LCR), siendo negativo en todos.

También se obtuvieron datos de 2 pacientes del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, en Alcalá de Henares, y del Hospital Universitario 12 de octubre de Madrid, quienes desarrollaron de forma aguda un síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal. (34)

La escasez de artículos como se menciona al principio hace necesario un estudio más amplio sobre los problemas o manifestaciones neurológicas que conlleva la infección por SARS-COV2.

TABLA 3: MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS COVID-19

SINTOMATOLOGÍA	LOCALIZACIÓN	FRECUENCIA DE APARICIÓN
MAREOS	SNC	16,8%
CEFALEAS	SNC	13,1%
HIC	SNC	
HIPOGEUSIA	SNP	5,6%
HIPOSMIA	SNP	5,1%
NEURALGIA	SNP	2,3%
SDR. DE GUILLAIN BARRÉ	SNP	
SDR. MILLER FISHER	SNP	2 pacientes
POLINEURITIS CRANEAL	SNP	2 pacientes
DOLOR MUSCULAR	ME	10,7%

Fuente de elaboración propia

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Como hemos comentado durante la fisiopatología de la COVID-19, la infección produce un estado de hipercoagulabilidad debido a la cascada de citoquinas que produce. Varios estudios, tanto clínicos como de laboratorio, documentan cambios en la coagulopatía de pacientes diagnosticados de COVID-19 de hasta un 50% entre los que presentan manifestaciones graves. Muchos de estos estudios se centran en la relevancia del aumento de dímero D en la COVID-19. Existe una asociación entre niveles elevados de dímero D y productos de degradación de fibrina, que producen un sistema de coagulación activado. Siendo la trombosis una causa de mortalidad frecuente en todo el mundo producida por la COVID-19.(35)

No solo se observa un aumento del dímero D, aunque este es el cambio más significativo, sino que también se produce un aumento de los niveles del tiempo de protrombina o de la PTT (12).

Un estudio en china de 1099 pacientes positivos de 552 hospitales se observó un aumento del dímero D en el 46,4% de los pacientes, aunque no se llegó a investigar más a fondo el riesgo trombótico. (36)

En otro estudios de 138 pacientes en el que evaluaron el riesgo trombótico y riesgo de hemorragia, se identificó un 16,67% de los pacientes con un elevado riesgo trombótico, de esos 17,3% se diagnosticaron de trombosis venosa profunda (37). Por tanto, se debe tener en cuenta el riesgo de trombosis en esta nueva enfermedad.

Un estudio de 184 pacientes con neumonía por SARS-COV2 de 3 hospitales holandeses (13) investigó la incidencia de embolia pulmonar (EP) aguda sintomática, Trombosis venosa profunda (TVP), accidente cerebrovascular isquémico, infarto de miocardio o embolia arterial sistémica en pacientes con COVID-19. La incidencia de trombosis fue del 31%. Todos los pacientes recibieron al menos dosis estándar para la tromboprofilaxis de HBPM, aunque los horarios diferían entre los hospitales. En el 9,2% se administró anticoagulación terapéutica al ingreso. Es notable que ninguno de los pacientes desarrollara CID. La mayoría de los pacientes padecían EP (81%), pero en 3 pacientes se produjo un accidente cerebrovascular trombótico. De aquí la importancia de la tromboprofilaxis.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Las manifestaciones cardíacas más frecuentes que se observan en la COVID-19 son (38):

- Lesión cardíaca
- Arritmias
- Insuficiencia cardíaca
- Shock cardiogénico
- Miocardiopatía

En cuanto a la lesión cardíaca, son muchos los estudios que ponen de manifiesto cómo el SARS-CoV2 puede producir lesión cardíaca aguda, definiéndose esta como la elevación de la troponina cardíaca por encima del percentil 99 o la elevación de las troponinas sumado a anomalías en el electrocardiograma o en la ecocardiografía (39).

Generalmente la tasa de lesiones cardíacas varía entre un 7% y un 28% en los pacientes hospitalizados. Esa variabilidad probablemente dependa de la definición utilizada y la gravedad de los casos (40). En particular, los pacientes con evidencia de lesión cardíaca tienden a tener mayor número de comorbilidades, como hipertensión arterial (HTA), diabetes, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca (41). En todos los estudios mencionados, la lesión cardíaca se asocia a peores resultados.

En una serie de casos (42), la tasa de mortalidad para los hospitalizados con evidencia de lesión cardíaca fue significativamente mayor que para aquellos sin lesión cardíaca (51,2% frente a 4,5%; $p < 0,001$), y junto con el SDRA, fue un predictor independiente de muerte.

La elevación de la troponina se puede asociar con el grado de elevación de la proteína C reactiva y con una mayor tasa de mortalidad. La lesión cardíaca se produce por un mecanismo multifactorial, en el que se incluye la isquemia de demanda, la toxicidad de la lesión viral, el estrés, la inflamación, la disfunción microvascular o la rotura de la placa (41).

Si nos centramos ahora en las arritmias, vemos que se han descrito en varios informes publicados. En una serie de 138 pacientes hospitalizados por COVID-19, el 16,7% desarrolló una arritmia no especificada durante la hospitalización (43). Se observaron también tasas más altas entre los pacientes ingresados en la UCI (44,4%).

Además, se ha observado que la insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y miocarditis también están relacionados con el SARS-CoV2 (44). Una serie pequeña de 21 pacientes ancianos en una situación crítica en el estado de Washington informó de disfunción sistólica y shock cardiogénico en el 33% de los pacientes (45). En cuanto a la miocarditis, un informe confirmó mediante un resonancia magnética una miocarditis fulminante (44).

La causa que produce estos mecanismos de lesión cardíaca grave es probable que se deba a la importante respuesta inflamatoria sistémica que produce el SARS-CoV2. Los primeros informes han demostrado niveles muy elevados de biomarcadores y citocinas, que incluyen IL-6, proteína C reactiva, TNF- α , IL-2R y ferritina, así como una citotoxicidad directa que produce el propio virus sobre los miocitos que presentan también receptores de ACE2. (46).

FACTORES DE RIESGO.

Dada la rápida propagación y la alta tasa de mortalidad de la COVID-19, es absolutamente necesario evaluar los posibles factores de riesgo que afectan a la progresión de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

Algunos estudios sugieren que la tormenta de citocinas es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes diagnosticados de COVID-19, pero no son las únicas causas. Otros factores de riesgo que fomentan la gravedad de la enfermedad pulmonar son, entre otros (47):

- Edad > 65 años
- Diabetes
- Antecedentes de tabaquismo
- Afecciones cardíacas y respiratorias
- Hipertensión arterial
- Vitamina D
- Obesidad

Estos factores de riesgo, como hemos podido ver en artículos anteriores, afectan también al desarrollo y a la gravedad de ciertas manifestaciones, como las manifestaciones cardíacas, renales, hepáticas, digestivas, etc. (41).

A continuación, se van a analizar el papel de cada uno de estos factores de riesgo en la COVID-19.

DIABETES

Varios estudios sugieren que las personas con diabetes e infectadas por SARS-COV2 muestran tasas más altas de ingreso hospitalario, una mayor gravedad de la enfermedad, pues son más susceptibles de desarrollar neumonías graves, y una mayor tasa de mortalidad en comparación con aquellos que no presentan comorbilidades (48)(49).

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que, con el tiempo, daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos (50).

Como vemos en el estudio siguiente que se llevó a cabo en Wuhan, China, con 174 pacientes (51), incluidos desde el 10 de febrero de 2020 hasta en 29 de febrero de 2020, concluye que el 21,2% de los pacientes presentaban diabetes. Además, estos pacientes que presentaban dicha enfermedad fueron más propensos a desarrollar enfermedad vascular.

Como sabemos, la diabetes mellitus aumenta la susceptibilidad a la infección, debido a que produce una alteración tanto del sistema inmune innato como del sistema inmune adaptativo. Se considera una enfermedad inflamatoria crónica de bajo grado que está causada por un desequilibrio, como hemos comentado, del sistema inmunológico a largo plazo, síndrome metabólico o exceso de nutrientes asociado con la obesidad. Ese estado proinflamatorio que produce la diabetes tiene como consecuencia una respuesta exagerada de citoquinas. En diversos estudios se informó de que los individuos con diabetes tenían niveles mayores de interleucina-6 (IL-6) y proteína C reactiva en comparación con aquellos sin diabetes (52).

Por todo esto, considerando la fisiopatología de la COVID-19, la cascada de citoquinas que esta produce y la fisiopatología de la diabetes que hemos comentado anteriormente, se supone que las personas con diabetes son más susceptibles a una tormenta de citoquinas con daño potencial a los órganos si se infectan por el SARS-COV2 (52).

La diabetes presenta un mecanismo patológico en el que un estado hiperglucémico en el individuo favorece la virulencia de los patógenos, disminuye la producción de interleucinas en respuesta a la infección y reduce la actividad fagocítica y de los leucocitos polimorfonucleares. También es importante el papel que desempeña la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la asociación entre la Diabetes Mellitus (DM) y la COVID-19. La ACE2 es una glicoproteína integral de membrana de tipo 1 que se expresa por las células epiteliales de los pulmones, riñón, intestino y vasos sanguíneos, como ya mencionamos en la fisiopatología de la COVID-19. En fisiología normal, la ACE2 degrada la angiotensina II y, en menor medida, la angiotensina I en péptidos más pequeños, angiotensina (1-7) y angiotensina (1-9), respectivamente (53).

El sistema ACE2/Angiotensina (1-7) juega un importante papel antiinflamatorio y antioxidante, protegiendo el pulmón contra el SDRA. Este proceso se ve comprometido debido a la fisiopatología de la diabetes. La expresión de ACE2 está reducida en pacientes con DM, posiblemente debido a la glicosilación, lo que podría explicar la mayor predisposición a lesiones pulmonares graves y SDRA con la COVID-19 (54).

Es necesario tener en cuenta que el ACE2 también se expresa en el páncreas. Por lo tanto, la entrada del coronavirus en los islotes pancreáticos puede causar una disfunción aguda de las células beta con un estado hiperglucémico agudo resultante (55).

HTA

Varios estudios demuestran la prevalencia de hipertensión en pacientes con COVID-19. Uno de ellos tiene un tamaño muestral de 416 personas, entre las que el 31% presenta hipertensión arterial (42). En otro, de 191 pacientes con COVID-19, se observó una prevalencia de HTA del 30% (56). Por tanto, son diversos los estudios que sugieren que la HTA podría ser un factor de riesgo.

Como sabemos, la hipertensión es una de las enfermedades crónicas más prevalentes a nivel mundial. Se cree que los pacientes hipertensos tienen una mayor expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 debido al polimorfismo genético asociado y al uso de inhibidores de convertidores de angiotensina (IECA) o a bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA). Existe todavía controversia sobre esto, pero parece que podría aumentar la susceptibilidad y la gravedad de la COVID-19, que, como ya sabemos, va a utilizar los

receptores de la encima convertidora de angiotensina 2 para infectar las células (en este caso, cardíacas). (57) Es decir, la activación del sistema renina-angiotensina en varios tejidos está asociada con afecciones como la hipertensión. El uso regular de medicamentos, incluidos BRA y IECA, aumenta la expresión de ACE2, lo que facilita la entrada de SARS-CoV-2 en los neumocitos, lo que finalmente aumenta la gravedad y la letalidad de la infección. (58).

TABACO

El tabaco es responsable de favorecer y agravar numerosas enfermedades respiratorias como EPOC, infecciones por neumonías neumocócicas o infecciones tuberculosas. Esto se debe al deterioro de la función inmunológica que produce. El tabaco afecta a la respuesta de los macrófagos y de las citocinas y produce una disminución de la capacidad inmunológica del paciente (59).

Como se muestra en el siguiente estudio (60), se identificó un aumento de la expresión del gen ACE2 pulmonar en los pacientes fumadores o que hubieran fumado alguna vez. Esto sugiere que ese aumento de ACE2 pulmonar puede producir un mayor riesgo de unión viral y de la entrada del SARS-COV2 en los pulmones de los fumadores. También se observó un aumento en la furina (también clave en la infección por SARS-COV2) pero en menos medida en comparación con ACE2 (61).

Por tanto, aparte de que el tabaco afecta de manera significativa al sistema inmune y a la producción de citocina, lo que afecta a la gravedad de la enfermedad, también produce un aumento de la expresión de ACE2 en los neumocitos tipo II. Además, la EPOC también promueve la expresión de ACE2.

Como ya se vio en la fisiopatología del SARS-COV2, la entrada de este a las células, en este caso pulmonares, se va a ver favorecido por el incremento de la expresión de ACE2 y de furina que presentan los fumadores. Esto va a suponer una mayor entrada del SARS-COV2 y, unido a una mayor disfunción endotelial, que se asocia con el tabaquismo, la edad, HTA y diabetes, va a favorecer al desarrollo de una enfermedad más grave y de una mayor mortalidad (62). Asimismo, la exposición al humo del cigarrillo aumenta la actividad pulmonar de ACE y ACE2 y, por tanto, también puede aumentar el riesgo de COVID-19, ya que cualquier factor que promueva la ACE2 aumenta el riesgo de COVID-19 grave (63).

EDAD Y SEXO

Mucha es la controversia acerca de si la edad y el sexo influyen o son factores de riesgo en el desarrollo de la COVID-19. En un estudio realizado en 10 países europeos (64), entre los cuales se incluye España, se calculó las tasas de mortalidad acumuladas por edad y sexo y los riesgos relativos correspondientes para hombres y mujeres. Se observó que el riesgo relativo de morir por COVID-19 era mayor para los hombres en casi todos los grupos de edad y en casi todos los países estudiados. El riesgo relativo (RR) osciló entre 1,11 (IC 95%: 1,01-1,23) en Portugal y 1,54 (IC 95%: 1,49-1,58) en Francia. En el estudio se observó también que a partir de los 80 las diferencias entre sexo son mucho más pequeñas.

Otro metaanálisis (65) concluyó que los pacientes varones con COVID-19 presentan un riesgo de mortalidad significativamente mayor en comparación con el de las mujeres, con un RR de 1,86 (IC 95%: 1,67-2,07). También se vio que los pacientes con una edad > 50 años presentan un riesgo de mortalidad significativamente mayor (15,4 veces más) que los pacientes con edad < 50 años.

Esto se puede deber a que las personas mayores son más propensas a desarrollar más infecciones debido a que la inmunidad natural va disminuyendo gradualmente con la edad, produciendo que haya una mayor morbilidad y mortalidad que en las personas más jóvenes. El envejecimiento afecta tanto al sistema inmune innato como al adaptativo, lo que afecta al control de las infecciones virales (66).

En cuanto al sexo, los estudios demuestran que el número de cromosomas X juega un papel importante en la inflamación y en la liberación de citoquinas inflamatorias. Así se observó en un estudio reciente (67), en el que se vio que el número de cromosomas X afecta a la liberación de citoquinas inflamatorias tras la estimulación de los TLR en sangre. Se registraron niveles más altos de citoquinas inflamatorias en hombres en comparación con mujeres y pacientes con síndrome de Klinefelter (XXY). Por tanto, el mosaicismo celular de genes ligados al cromosoma X hace que se produzca una menor liberación de citoquinas inflamatorias y, por tanto, que sea un factor protector respecto a los varones en infecciones agudas como puede ser la COVID-19 (68)

VITAMINA D

Las células presentadoras de antígenos, tales como los macrófagos o las células dendríticas, sintetizan la forma activa de vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D y de su precursor 25-hidroxitamina D a través de la encima 1α -hidroxilasa. Este proceso es una característica fundamental en el desarrollo normal de las células presentadoras de antígenos y relaciona la vitamina D con el sistema inmune. (69)

La 1,25-hidroxitamina D mejora la defensa y ayuda al sistema inmune innato, ya que conduce a la destrucción y eliminación viral mediante la ayuda al reclutamiento neutrofílico, monocito-macrófago y al de células dendríticas que van a promover la muerte y eliminación de los patógenos. También va a favorecer el inicio de la respuesta adaptativa. De forma aguda este proceso es beneficioso, pero de forma crónica va a desencadenar la tormenta de citoquinas (70).

La vitamina D, a través de su metabolito activo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, regula la inmunidad adaptativa limitando la maduración de las células dendríticas y su capacidad para presentar antígeno a las células T, que inhiben los procesos proinflamatorios (71). Todo esto puede explicar que unos niveles de vitamina D bajos favorezcan el desarrollo de la COVID-19 grave.

Una revisión sistemática de 14 estudios observacionales informa de las correlaciones inversas entre las concentraciones séricas de vitamina D y la positividad de SARS-CoV2, la incidencia, gravedad o muerte (72).

Por tanto, una vez que ya hemos visto a rasgos generales la fisiopatología del SARS-CoV2 y el por qué pueden o no influir algunos factores de riesgo en la gravedad de la enfermedad continuaremos con la exposición del estudio que se plantea en el que se relacionará la prevalencia de los factores de riesgo en las distintas comunidades autónomas con la tasa de incidencia de COVID-19 en estas, porque como bien se viene observando desde el inicio de la pandemia la propagación del virus muestra una distribución desigual e la distintas comunidades autónomas españolas.

ILUSTRACIÓN 2: POSIBLES FACTORES DE RIESGO QUE INFLUYEN EN LA TASA DE CONTAGIOS, HOSPITALIZADOS, UCI Y FALLECIDOS POR LA COVID-19 EN LAS DISTINTAS CCAA.

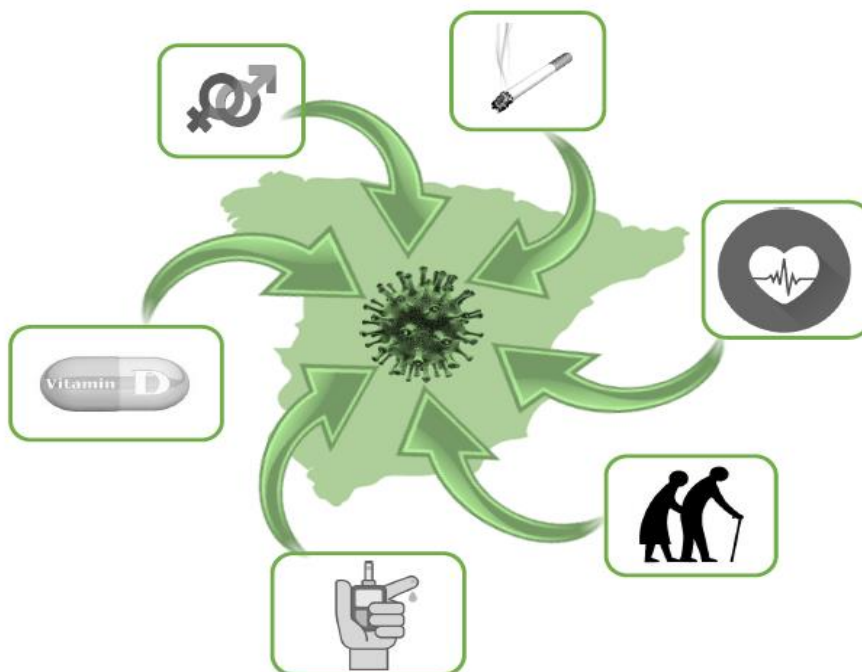


ILUSTRACIÓN DE ELABORACIÓN PROPIA. Imágenes (73)

Como podemos ver en la ilustración anterior nos vamos a centrar en especial en los factores de riesgo vistos anteriormente. Son los que se espera que hayan tenido un mayor impacto en los contagios, ingresos en hospitales, UCI y fallecimientos por la COVID-19 durante esta pandemia y por tanto será el objeto de este estudio. Observar si hay correlación entre los niveles, tasa de incidencia o prevalencia de los distintos factores de riesgo con la tasa de incidencia de la COVID-19 en las distintas comunidades autónomas.

HIPÓTESIS:

La hipótesis planteada en este estudio sería que el diferente impacto que la COVID-19 ha tenido en la población española en las distintas comunidades autónomas no sería fruto del azar, sino que estaría determinado por las distintas prevalencias en los niveles medios de vitamina D, HTA, diabetes, tabaco, edad >60 años como características específicas que presenta la población de cada comunidad autónoma. Estos datos ya fueron descritos previamente en estudios publicados.

Hemos asumido que los datos publicados en los últimos 20 años de este siglo XXI sobre la prevalencia de los distintos factores analizados se mantiene estable en el tiempo en las distintas comunidades autónomas de la población española y, por lo tanto, serían similares a los que había realmente durante la pandemia de la COVID-19. Esto implica asumir que en los últimos años NO se han modificado la proporción de varones o la pirámide de edad de la población.

Así mismo, no tenemos conocimiento de que se hayan desarrollado planes extensos en la población general española, ni en la mayoría de las comunidades autónomas encaminados a mejorar los niveles de vitamina D, reducir la prevalencia de tabaquismo, HTA o diabetes. Por todo ello, hemos asumido que los datos reportados en estudios previos seguirían reflejando la situación actual en España de todos estos factores.

OBJETIVO:

El objetivo de este trabajo fue estudiar si la incidencia y gravedad de la enfermedad en la población de las distintas comunidades autónomas españolas se relacionaba con los niveles medios en sangre de vitamina D y la prevalencia de otros factores de riesgo como la HTA, diabetes y tabaquismo reportada en estudios previos en la población general de esa comunidad. También se incluyeron los datos de composición de la población por edad y sexo de cada comunidad autónoma.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizará un estudio ecológico de base poblacional basado en datos secundarios que se encontrarán en el Ministerio de Sanidad, en el instituto nacional de estadística (INE) y en artículos científicos ya publicados.

Se define como variable respuesta la tasa de contagios, hospitalizaciones, ingresos en UCI y fallecimientos por COVID-19 en las distintas comunidades autónomas, que se calcularán con los datos de contagios, hospitalizaciones, UCI y fallecimientos que se actualizan diariamente en el Ministerio de Sanidad, y los datos de población de cada comunidad autónoma que se extraerán del instituto nacional de estadística del año 2020.

A su vez se definirán otras variables predictoras que serán: epidemiológicas y demográficas:

- Epidemiológicas: tendremos la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes, fumadores, vitamina D en las distintas comunidades autónomas obteniéndose a partir de la encuesta nacional de salud, y la vitamina D de la recopilación de diversos artículos científicos lo más actualizados posibles
- Demográficas: Prevalencia de sexo y edad en las distintas comunidades se obtendrá a partir del instituto nacional de estadística.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Se recogerá la información más actualizada posible, de forma sistemática, estructurada y reproducible, de distintos estudios acerca de los niveles de vitamina D, en población general, de las distintas comunidades autónomas. Así como de los distintos factores de riesgo que se considera que pueden afectar a los pacientes con COVID-19, como son: Hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, edad y sexo.

Se recogerá también el número de contagios, hospitalizados, UCI y fallecidos de COVID-19 en cada comunidad autónoma del día 25-02-2021 en específico, ya que los datos varían cada día.

Las fuentes en las que se han obtenido los estudios analizados fueron las bases de datos públicas y disponibles en internet Pubmed, Medline, ScienceDirect, Web of Science y medicina en español (MEDES) para los datos de niveles medios de vitamina D. Se buscó en el INE (instituto nacional de estadística) las cifras de fumadores, total de personas por sexo y edad. Para la prevalencia de diabéticos e hipertensos en cada comunidad autónoma se obtuvieron los datos de la página del Ministerio de Sanidad. Para los datos de COVID-19 se ha utilizado el resumen semanal facilitado por el Ministerio de Sanidad, las páginas oficiales de cada comunidad autónoma y la red nacional de vigilancia epidemiológica (RENAVE).

Para la obtención de los términos introducidos en Pubmed, Medline, ScienceDirect y Web of Science se obtuvieron a través de la plataforma DeCs, y se establecieron los términos Mesh que posteriormente se han utilizado para la realización de la búsqueda y que se pueden ver en la tabla 4.

Para los estudios de Vitamina D se recogieron estudios desde 2007 hasta 2020 debido a los escasos estudios recientes sobre los niveles de vitamina D en las comunidades autónomas. Para la diabetes, HTA, fumadores son de la encuesta de salud del año 2017. El resto de los datos que se van a usar están actualizados en 2020-21. Se ha asumido que no hay una variación significativa en la actualidad con los niveles que se van a usar para el estudio.

A continuación, vemos los distintos operadores booleanos y términos de búsqueda que se han usado para la recopilación de los artículos:

TABLA 4: TÉRMINOS MESH

TÉRMINOS Y BOOLEANOS	ESTUDIOS TOTALES
MESH	
<i>("Vitamin D") AND ("Levels") AND ("Spain").</i>	610
<i>("Levels") AND ("Hypertension") AND ("Spain")</i>	22
<i>("levels") AND ("Diabetes") AND ("Spain")</i>	1793

Tabla de elaboración propia

También se obtuvieron datos del INE. Se reflejan en la tabla 5.

TABLA 5: INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA
Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017 (74)
Consumo de tabaco según sexo y comunidad autónoma. (75)
Población por grupo de edad, sexo y comunidad autónoma.(76)

Tabla de elaboración propia

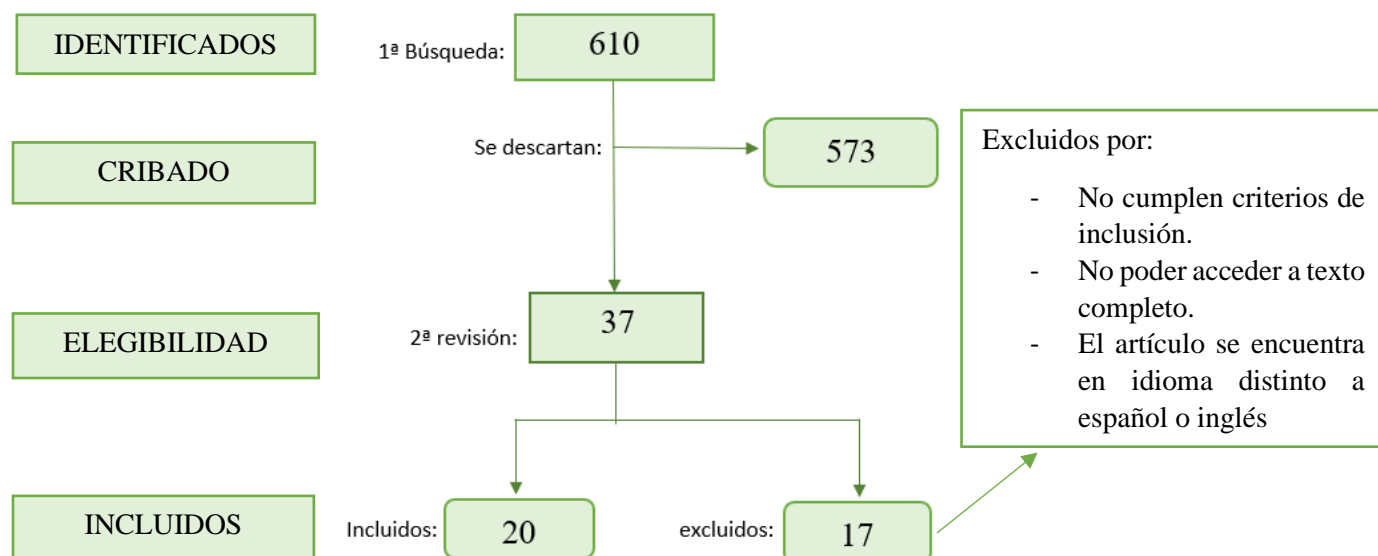
Para el diseño del estudio se ha realizado una base de datos inicialmente agrupados en Excel y posteriormente se traspasaron a SPSS para realizar el análisis estadístico de las diferentes variables a estudio.

La búsqueda sobre vitamina D facilitó un total de 610 publicaciones, en un primer cribado se seleccionaron 37 publicaciones donde se mencionaba la localidad donde se realizó.

Sólo 20 publicaciones sobre los niveles de vitamina D eran en población sana de ambos sexos en diferentes provincias que correspondían a 15 comunidades autónomas (CC. AA) (tabla 6).

Se descartaron 17 estudios por no representar a la población general, aunque analizasen los niveles de vitamina D de población española. La mayoría por estar realizados en sectores de la población muy específicos (pediatría y ancianos), o bien, en patología concreta (diabetes, cáncer, etc...). Desafortunadamente no disponemos de datos recientes y homogéneos para población sana en toda España, pero utilizando los datos más recientes disponibles se consiguió una muestra suficiente de estudios publicados entre los años 2007 (Madrid) a 2018 (Murcia). En algunos casos como Madrid y Cataluña se disponían de varios estudios o de varias provincias, por lo que se obtuvo la media aritmética como representativa de la CC.AA.

ILUSTRACIÓN 3: SELECCIÓN DE ARTÍCULOS DE VITAMINA D. SEGÚN DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA.(77)



En cuanto a los niveles de diabetes e hipertensión arterial, se realizó también una búsqueda exhaustiva en los distintos buscadores ya mencionados y nos dió un total de 1865 resultados, finalmente los datos se obtuvieron del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017 (74), no habiendo encontrado artículos más recientes, aunque se asumió que sería similar a la situación actual ya que no había mucha variación con los datos previos.

En cuanto al número de fumadores y la distribución por sexo y edad de la población general, se obtuvieron del instituto nacional de estadística. Así, se realizó una búsqueda en el INE donde se obtuvo el número de personas fumadoras diarias, ocasionales y exfumadores del año 2017 (75) Se agruparon como fumadores a fumadores diarios y ocasionales, excluyendo a los exfumadores.

Los datos del impacto de COVID-19 se extrajeron de los últimos oficiales facilitados por el Ministerio de Sanidad en PDF (portable document format) el día 25-2-2021. Estos datos estuvieron disponibles por CC.AA. pero no por provincias a las que no hubo acceso a sus datos específicos por lo que se han agrupado en sus correspondientes comunidades autónomas, no centrándose en las provincias de cada una de las comunidades.

A continuación, se muestra una tabla con los artículos que se recogieron de los niveles medios de vitamina D. Se agruparon por comunidades autónomas debido a la dificultad para obtener los datos de cada provincia con se mencionó más arriba. En verde se muestran los niveles medios de vitamina D de cada comunidad autónoma.

TABLA 6: NIVELES DE VITAMINA D EN CADA COMUNIDAD AUTÓNOMA.

CCAA	PROVINCIAS	REFERENCIAS	POBLACIÓN DE ESTUDIO	EDAD	TAMAÑO MUESTAL	DATOS USADOS	VITDNGML
ANDALUCIA	TOTAL						19,47
	Córdoba (78)	JM Mata-Granados et al. Bioquímica clínica, ISSN: 1873-2933, Vol: 43, Edición: 13-14, Página: 1064-8. 2010.	mujeres posmenopáusicas	57,4	232	0	17,52
	Huelva(79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	M Y H sanos	20-85	4	1	22,82
	Almería (80)	Pereda, claudia alejandra et al. Endocrinología, diabetes y nutrición, ISSN: 2530-0172, Vol: 66, Issue: 3, Página: 181-187. 2019	pacientes reumáticos mujeres	18-81	319	0	30,20
	Córdoba (81)	A. Mena-Bravo et al. Analytica chimica acta, ISSN: 1873-4324, Vol: 879, Página: 69-76. 2015.	hombre y mujeres sanos	38,8	215	1	16,12
C.VALENCIANA	TOTAL						21,95
	Valencia (79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	H y M sanos	20-85	9	1	21,95
	Valencia (82)	S. Hernández-Ostiz et al. ActasDermosifiliogr.2016;107(9):758---764. 2016	pacientes con melanoma	56	215	0	
CATILLA Y LEÓN	TOTAL						17,90
	León(79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	H Y M sanos	20-85	89	1	17,31
	Soria (83)	Zoraida Verde et al. Nutrients 2019, 11, 2748; doi:10.3390/nu1112748. 2019	H Y M sanos	75,74	275	1	18,48
	Valladolid (84)	V. Niño Martín et al. REEMO. 2008;17(1):1-4	ancianos en residencia	80,3	454	0	12,92
CANTABRIA	TOTAL						20,72
	Cantabria(85)	J.M. Olmos et al. Osteoporos Int (2016) 27:105–113. 2016	hombre y mujeres	>50	1811	1	22,60
	Santander (86)	Leyre Riancho-Zarrabeitia et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2017	hombres y mujeres	49,8	215	1	21,00
	Cantabria(79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	H y M sanos	20-85	42	1	18,56
ASTURIAS	TOTAL						19,71
	Asturias(87)	Ana Cristina Rodríguez-Dehli et al. Nutr Hosp. 2015;31(4):1633-1640. 2015	MUJERES embarazadas	32	453	0	27,70

CCAA	PROVINCIAS	REFERENCIAS	POBLACIÓN DE ESTUDIO	EDAD	TAMAÑO MUESTAL	DATOS USADOS	VITDNGML
	Asturias(79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	M Y H sanos	20-85	40	1	19,71
PAIS VASCO	TOTAL						19,40
	P. Vasco(88)	Marta Baraia-Etxaburu-Astigarraga ET ALGac Med Bilbao. 2017;114(3):97-106. 2017	jóvenes sanos	16,5	100	0	25,70
	Gipuzkoa(79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	MYH sanos	20-85	132	1	19,40
MADRID	TOTAL						21,72
	Madrid(89)	Mateo Pascual, Carmen et al. Revista española de geriatría y gerontología, ISSN: 1578-1747, Vol: 49, Edición: 5, Página: 210-6. 2014	anciano	76	468	0	20,30
	Madrid(90)	Melo-Villar L, Lampe E, de Almeida AJ, et al. Hypovitaminosis D and its relation to demographic and laboratory data among hepatitis C patients. Ann Hepatol. 2015;14(4):457-463.	H y M con hepatitis C	53,7	237	0	26,20
	Madrid(91)	Brígido Pérez Bermúdez et al. Med Secur Trab (Internet) 2012; 58 (229) 335-344. 2012	sanitarios	46	306	0	
	Madrid(92)	Gradillas-García, Antonio. Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, ISSN: 1579-2021, Vol: 62, Issue: 4, Página: 180-7	H y M sanos	51	255	1	19,60
	Madrid(93)	MARÍA CALATAYUD. Endocrinol Nutr. 2009;56(4):164-9. 2009	H y M sanos	26,56	116	1	24,58
	Madrid(79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	H Y M sanos	20-85	115	1	20,99
CATALUÑA	TOTAL						17,85
	Barcelona(79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	H Y M sanos	20-85	50	1	18,41
	Barcelona	2013	Pacientes con melanoma	55	81	0	
	Barcelona (94)	Marta Larrosa et al. MEDICINA CLÍNICA. VOL. 117. NÚM. 16. 2001	Ancianos	78,3	100	0	10,20
	Girona(79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	H y M sanos	20-85	23	1	17,30
ARAGÓN	TOTAL						20,99
	Zaragoza	2019 (publicación)	Adultos sanos	20-56	7480	0	

CCAA	PROVINCIAS	REFERENCIAS	POBLACIÓN DE ESTUDIO	EDAD	TAMAÑO MUESTAL	DATOS USADOS	VITDNGML
	Zaragoza(95)	Bernal Pérez, Milagros et al. Revista española de geriatría y gerontología, ISSN: 0211-139X, Vol: 45, Edición: 1, Página: 15-8. 2010	H y M sanos			1	20,99
NAVARRA	TOTAL						18,04
	Navarra(79)	Lope-virgina et al. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, ISSN: 1879-1220, Vol: 182, Página: 4-13. 2018	H y M adultos sanos	20-85	54	1	18,04
EXTREMADURA	TOTAL						
	Cáceres(96)	J.M. Calvo-Romero et al. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 11 (2017) 279–280	Hombres y mujeres DM II	72,5	60	0	10,95
	Badajoz (97)	Fernando Caravaca-Fontána et al. Revista de la Sociedad Española de Nefrología 2016;36(5):510–516	H y M con ERC	67	367	0	10,95
I.CANARIAS	TOTAL						27,90
	I. Canarias(98)	E. González-Padilla et al. Endocrinol Nutr. 2011;58(6):267—273. 2011	H y M sanos	23	103	1	27,90
GALICIA	TOTAL						
	Lugo(99)	Miguel Carrera, Jonatan et al. Atencion primaria, ISSN: 1578-1275, Vol: 50, Issue: 3, Página: 176-183. 2018	Pacientes con CaP	67	83	0	13,69
MURCIA	TOTAL						23,56
	Lorca (100)	Irene López Amat et al.IES Fco Ros Giner. 2019	M y H sanos	67	493	1	23,56
CASTILLA LAMANCHA	TOTAL						21,90
	Ciudad Real(101)	E. Palomo Atance et al. Acta Pediatr Esp. 2016; 74(7): e137-e141	Pacientes pediátricos DM tipo I	<18	90	0	30,66
	Guadalajara (102)	Sandra Herranz Antolín. Endocrinol Nutr. 2010;57(6):256–261. 2010	pacientes sanos	45,2	68	1	21,90
	Guadalajara (102)	Sandra Herranz Antolín. Endocrinol Nutr. 2010;57(6):256–261. 2010	pacientes con obesidad mórbida	48,2	70	0	16,60
Sin datos							
I.BALEARES						0	
LA RIOJA						0	

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Estos criterios se determinaron gracias a la pregunta PICO. (103)

P: Paciente o problema

I: Intervención

C: comparador

O: resultados

Tipos de estudios: se incluyeron todos los estudios de tipo observacional, experimental, de casos y controles y revisiones sistemáticas. Se han incluido solo los que estuviesen en inglés y castellano.

Tipo de participantes: Se incluyeron los estudios cuyos participantes sean personas sanas adultos. En los cuales salgan los niveles de prevalencia de vitamina D, o de Hipertensión arterial o de diabetes. Se incluyeron todas aquellas personas fumadoras de cada comunidad autónoma.

Tipo de intervención: estudios observacionales en el que se describe los distintos niveles de Vitamina D, HTA, diabetes en población general en las distintas comunidades autónomas españolas.

Tipos de resultados: niveles de vitamina D en sangre, Prevalencia de HTA, prevalencia de diabetes.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todos aquellos estudios en los cuales se habla de los niveles de vitamina D en una población muy específica (por ejemplo, enfermos con insuficiencia renal, embarazadas, etc), también aquellos estudios publicados antes de 2007 en caso de la vitamina D y 2016 en caso del resto de factores de riesgo, artículos a los que no se tuvo acceso al texto completo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio ecológico de base poblacional y, por tanto, los pacientes no participaron directamente ya que este estudio utilizó información registrada en los sistemas de vigilancia nacionales, la obtenida en los estudios, programas de vigilancia epidemiológica, encuestas, entre otros.(104)

Del ministerio de sanidad se obtuvo la prevalencia de diabetes, HTA, fumadores y de los distintos estudios se obtuvieron los niveles medios de vitamina D de cada comunidad autónoma. Se realizó la tasa de incidencia del número de contagios, hospitalizados, ingresos, UCI y fallecidos por COVID-19 para CC.AA. por tanto, como se puede comprobar para este estudio se usaron datos agregados.

En cuanto a la vitamina D se realizó una estimación de las CCAA que no se había conseguido los niveles medios a través del SPSS debido a que no hay mucha variación entre los distintos valores para cada CCAA.

Como hemos comentado anteriormente, estamos usando datos agregados y, por tanto, no vamos a poder interpretar la media, por lo que vamos a hablar más bien de los valores máximos, mínimos y del rango intercuartílico si es necesario, sobre todo, a la hora de comentar la distribución de las variables.

De todas las prevalencias que hemos obtenido primero realizaremos un estudio descriptivo para cada variable.

A continuación, comprobaremos la distribución de estas, es decir, la normalidad. Se calculará mediante el test de Kolmogórov-Smirnov. Este permite medir el grado de concordancia existente entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica específica, es decir, contrasta si las observaciones podrían razonablemente proceder de la distribución específica. Una vez realizado se comprueba el nivel de significación, si es menor de 0,5 la distribución no es normal, en cambio, si es mayor de 0,5 será una distribución normal. (105)

Se representará la normalidad mediante los box-Plot o diagramas de cajas y bigotes. Se obtienen a partir de la mediana. La caja va a estar definida por el segundo y tercer cuartil,

mientras que los bigotes por el primero y el cuarto. Por lo que dentro de la caja tendremos el 50% de los datos de la muestra (mediana). Resaltaremos los resultados atípicos (106).

Después se verá si están relacionadas las variables a estudio mediante la correlación de Spearman. En este estudio se utilizará Spearman ya que al ser pocos casos (pocas comunidades autónomas) se utilizará técnicas no paramétricas porque son más robustas en sus resultados que las paramétricas cuando no hay suficientes casos.

Vamos a usar las correlaciones porque nos van a decir en qué grado los sujetos tienen el mismo orden de dos variables, es decir, la ausencia o la presencia de relación. Pueden ser + o -, y oscilarán entre 0 y ± 1 . Una correlación = a 0 significa ausencia de correlación. (107).

Para acabar se comprueba si hay interacción entre ellas y por ello se realiza un análisis multivariante con todas las predictoras (X) para cada una de los resultados (Y). y vemos si se modifica o no la relación descrita anteriormente. Esto se hace con un análisis multivariante con inclusión hacia adelante (el programa informático de forma automática incluirá las variables que si se relacionan y aportan alguna mejora y dejará fuera las que no añaden nada).

La regresión multivariante se va a calcular con las siguientes predictoras (X): para la variable sexo se usará el porcentaje de hombres, ya que es la que se cree que tiene más riesgo. Para la variable 3ª edad se calculará el porcentaje de la población por encima de 60 años. Se usará también vitamina D, % de fumadores, % de hipertensión arterial y % de diabéticos.

Todo esto se calculará para las siguientes variables resultado (Y): contagio, hospitalizaciones, UCI, fallecidos por la COVID-19.

Una vez aclarado como vamos a realizar el análisis estadístico nos vamos a centrar en los resultados que hemos obtenido.

Para comenzar se exponen las prevalencias de los distintos factores de riesgo que se han obtenido para cada comunidad autónoma en este estudio.

RESULTADOS

TABLA 7: PREVALENCIA DE LOS DISTINTOS FACTORES DE RIESGO EN CADA CCAA.

CCAA	Niveles en sangre de Vitamina D	Prevalencia hipertensión arterial	Prevalencia Diabetes	Prevalencia fumadores	Prevalencia mayores de 60 años	Prevalencia mujeres	Prevalencia hombres
Andalucía	21,35	19,53	8,29	30,2	0,2339	0,51	0,49
Aragón	20,99	22,36	7,9	27,31	0,2814	0,51	0,49
Asturias	19,71	22,8	8,66	26,12	0,3403	0,52	0,48
I. Baleares	28,75	11,56	4,85	25,53	0,2111	0,5	0,5
Canarias	27,9	18,7	11,09	24,94	0,2205	0,51	0,49
Cantabria	20,72	22,91	5,95	24,7	0,2941	0,52	0,48
Castilla la mancha	21,9	22,7	7,42	27,27	0,2507	0,5	0,5
Castilla y león	17,9	20,1	7,53	25,81	0,3289	0,51	0,49
Cataluña	17,85	19,53	7,04	25,28	0,2468	0,51	0,49
Ceuta	20,28	23,91	7,91	20,79	0,1755	0,49	0,51
C. Valenciana	21,95	20,18	8,02	30,05	0,2561	0,51	0,49
Extremadura	20,91	20,58	9,19	27,55	0,2755	0,51	0,49
Galicia	26,94	24,31	9,18	24,28	0,3224	0,52	0,48
Madrid	21,72	19,08	7,39	24,19	0,235	0,52	0,48
Melilla	28,22	14	8,97	20,65	0,1599	0,49	0,51
Murcia	23,56	19,92	7,28	30,95	0,2115	0,5	0,5
Navarra	18,04	21,11	7,52	25,95	0,2583	0,51	0,49
País Vasco	19,4	20,82	6,86	27,13	0,2932	0,51	0,49
La Rioja	22,73	17,32	5,41	26,81	0,2752	0,51	0,49

TABLA DE ELABORACIÓN PROPIA

También mostraremos las prevalencias de COVID-19 que se han obtenido para la realización de este estudio.

TABLA 8: TASA DE INCIDENCIA DE CONTAGIO, HOSPITALIZADOS, UCI, FALLECIDOS, FALLECIDOS MAYORES DE 60 AÑOS Y FALLECIDOS POR SEXOS DE COVID-19 EN CADA CCAA.

CCAA	Tasa de incidencia contagios	Tasa de incidencia Hospitalizados	Tasa de incidencia UCI	Tasa de incidencia Fallecidos	T.I. Fallecidos >60 años	T.I. Mujeres Fallecidas	T.I. Hombres Fallecidos
Andalucía	0,0555	0,0044	0,0004	0,001	0,0038	0,0007	0,0011
Aragón	0,079	0,009	0,0008	0,0024	0,0079	0,0023	0,0026
Asturias	0,0422	0,0071	0,0005	0,0017	0,0049	0,0017	0,0017
I. Baleares	0,0477	0,0037	0,0005	0,0006	0,0027	0,0005	0,0007
Canarias	0,0179	0,0018	0,0004	0,0003	0,0011	0,0002	0,0003
Cantabria	0,0421	0,0044	0,0006	0,0009	0,0029	0,0008	0,0009
Castilla la mancha	0,0821	0,0087	0,0006	0,0027	0,0101	0,0024	0,003
Castilla y león	0,083	0,01	0,0008	0,0026	0,0114	0,0023	0,0029
Cataluña	0,0732	0,0049	0,0004	0,0013	0,0051	0,0013	0,0014
Ceuta	0,0489	0,003	0,0003	0,001	0,0029	0,0009	0,001
C. Valenciana	0,0742	0,0061	0,0005	0,0013	0,0048	0,0011	0,0015
Extremadura	0,0639	0,0052	0,0005	0,0016	0,0055	0,0015	0,0017
Galicia	0,0411	0,0044	0,0006	0,0008	0,0024	0,0007	0,0009
Madrid	0,0859	0,0129	0,0009	0,002	0,0082	0,0016	0,0025
Melilla	0,0795	0,0056	0,0008	0,0008	0,0042	0,0006	0,0009
Murcia	0,0702	0,0056	0,0007	0,001	0,0043	0,0009	0,001
Navarra	0,0774	0,0077	0,0007	0,0017	0,0062	0,0016	0,0017
País Vasco	0,0677	0,0056	0,0005	0,0017	0,0055	0,0016	0,0017
La Rioja	0,0857	0,0099	0,0011	0,0023	0,0079	0,002	0,0025

TABLA DE ELABORACIÓN PROPIA: T.I: Tasa de incidencia

En las distintas variables se va a destacar algunos *outliers* que se observan al hacer el estudio de normalidad:

- Niveles en sangre de Vitamina D: Hay 3 *outliers* por encima que corresponden a Canarias, Baleares y Melilla. Es decir, son las comunidades autónomas que presentan un mayor nivel de vitamina D.
- Prevalencia de HTA: Se encuentran Melilla y Baleares. Y se encuentra por debajo del box-plot. Por tanto, tienen menor prevalencia de HTA.
- Prevalencia de Diabetes: Por encima I. Canarias, es decir, que es la CCAA con más prevalencia de diabetes. Y por debajo I. baleares, la que menos prevalencia de diabetes presenta.
- Prevalencia de fumadores: Presenta *outlier* por debajo para Ceuta y Melilla serán las CCAA con menor prevalencia de fumadores.

A continuación, se expondrá una tabla con las correlaciones de Spearman, se van a señalar con asteriscos aquellas que sean significativas, es decir que la probabilidad de error alfa esté por debajo de 0,05 ($p < 0,05$).

TABLA 9: RHO DE SPEARMA

Rho Spearman		prevalencia Diabetes	prevalencia HTA	Tasa Mujeres fallecidas	Tasa hombres fallecidos	Tasa mayores de 60	Niveles de VITAMINA D	Prevalencia FUMADOR
Tasa de incidencia Contagios	Coeficiente de correlación	-,305	-,316	,632**	,744**	-,049	-,123	,126
	Sig. (bilateral)	,204	,188	,004	,004	,421	,616	,606
Tasa de incidencia Hospitalizados	Coeficiente de correlación	-,232	-,010	,816**	,865**	,400*	-,237	,246
	Sig. (bilateral)	,340	,969	,000	,000	,045	,329	,311
Tasa de incidencia UCI	Coeficiente de correlación	-,300	-,211	,361	,425	,130	,246	-,032
	Sig. (bilateral)	,212	,385	,128	,070	,0298	,311	,898
Tasa de incidencia Fallecidos	Coeficiente de correlación	-,219	,209	,979**	,986**	,498*	-,528*	,351
	Sig. (bilateral)	,367	,391	,000	,000	,015	,020	,141
Tasa de incidencia a Mujeres fallecidas	Coeficiente de correlación	-,244	,296	1,000	,956**	,547**	-,568*	,346
	Sig. (bilateral)	,314	,219	.	,000	,008	,011	,147
Tasa de incidencia Hombres fallecidos	Coeficiente de correlación	-,189	,134	,956**	1,000	,439*	-,467*	,384
	Sig. (bilateral)	,437	,584	,000	.	,030	,044	,104
Tasa de incidencia Mas 60 años fallecidos	Coeficiente de correlación	,018	,549**	,547**	,439*	1,000	-,489*	,179
	Sig. (bilateral)	,472	,007	,008	,030	.	,017	,232

*Aquellos cuya correlación es significativa con una $p < 0,05$, ** aquellos cuya correlación es significativa con una $p < 0,01$.

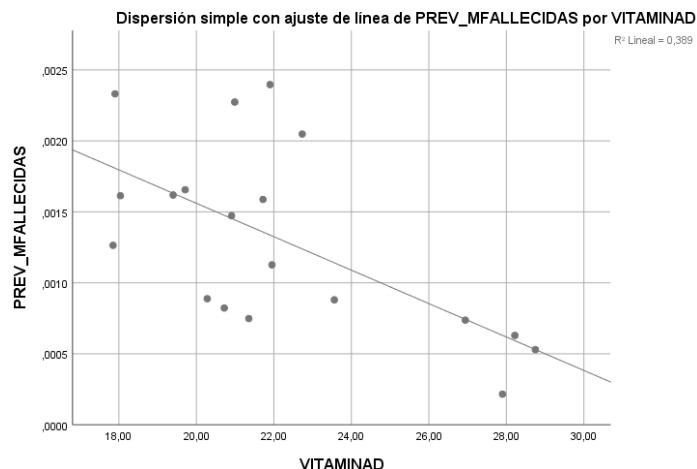
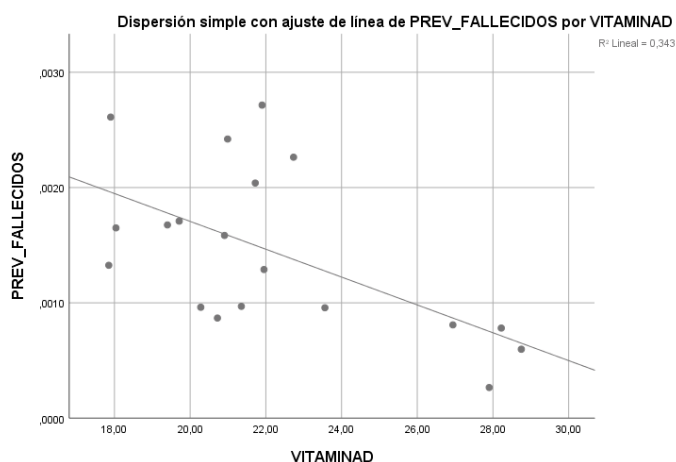
En la tabla anterior podemos ver las significaciones y los índices de correlación entre las distintas variables. Todo esto lo vamos a representar según un diagrama de dispersión para su mayor comprensión. Para esto vamos a verlos según los distintos factores de riesgo.

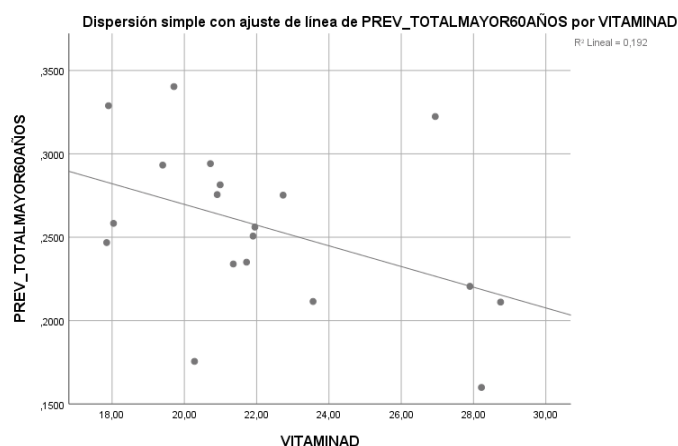
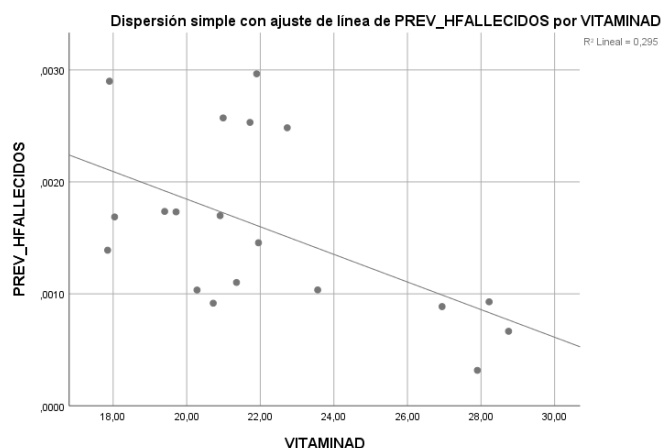
VITAMINA D

Con los datos disponibles el 25 de febrero de 2021 se puede observar una relación inversa y significativa entre los niveles de vitamina D retrospectivos en la población general de las distintas CC.AA. y el impacto de la infección por SARS-COV2. Esta relación es significativa con la tasa de fallecidos ($r=-0.528$, $p<0,05$), tasa de mujeres fallecidas ($r=-0.568$, $p<0,05$), tasa de hombres fallecidos ($r=-0.467$, $p<0,05$) y con la tasa de personas mayores de 60 años por COVID-19 ($r=-0.489$, $p<0,05$).

Y una tendencia sin llegar a significativo con la tasa de contagios ($r=-0.123$, $p>0,05$), la tasa de hospitalizados ($r=-0.237$, $p>0,05$) o el número de ingresos en UCI ($r=0.246$, $p>0,05$).

GRÁFICO 1: GRÁFICO DE DISPERSIÓN DE LAS CORRELACIONES SIGIFICATIVAS ENTRE EL NÚMERO DE FALLECIDOS Y LOS NIVELES PUBLICADOS DE VITAMINA D EN LAS DISTINTAS CC.AA.





Prev_fallecidos: Tasa de incidencia de fallecidos. Prev_Mfallecidas: tasa de incidencia de mujeres fallecidas Prev_Hfallecidos: Tasa de incidencia hombres fallecidos. Prev_Mayores60: Tasa de incidencia de mayores de 60.

MAYORES DE 60 AÑOS

Realizaremos ahora los diagramas de dispersión con la prevalencia de mayores de 60 años en relación con la tasa de contagios, hospitalizados, UCI, fallecidos. Dentro de la tasa de fallecidos lo veremos también por diferencia de sexos. Es decir, la correlación entre la tasa de mayores de 60 años y fallecidos entre hombres y mujeres por COVID-19 en las distintas comunidades autónomas.

Como hemos podido observar en la correlación de Spearman anteriormente tenemos una correlación significativa y directa para los hospitalizados ($r=0,400$, $p<0,05$), fallecidos totales ($r=0,498$, $p<0,05$), fallecidos mujeres ($r=0,547$, $p<0,05$) y fallecidos hombres ($r=0,439$, $p<0,05$).

Y una correlación sin llegar a ser significativa con contagios ($r= -0,049$, $p=>0,05$) y UCI ($r=0,130$, $p>0,05$).

Viendo los diagramas de dispersión se ve una correlación significativa entre las tasas de personas mayores de 60 años por COVID-19 en las distintas comunidades autónomas con la tasa de hospitalizaciones y fallecidos tanto en fallecidos totales como en mujeres u hombres fallecidos en dichas comunidades teniendo una correlación de ($r=0,547$, $p<0,05$) y de ($r=0,439$, $p<0,05$) respectivamente.

A continuación, se va a representar con diagramas de dispersión la correlación entre el número de hospitalizados, y fallecidos por la COVID-19 y el número de personas > 60 años en las distintas CCAA.

GRÁFICO 2: CORRELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE HOSPITALIZADOS, Y FALLECIDOS POR COVID Y EL NÚMERO DE PERSONAS > 60 AÑOS EN LAS DISTINTAS CC. AA.

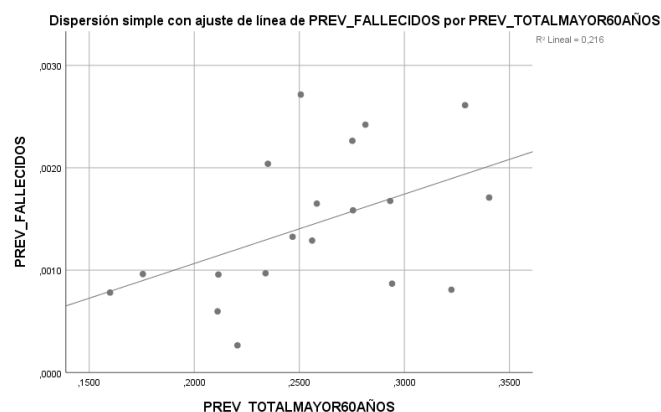
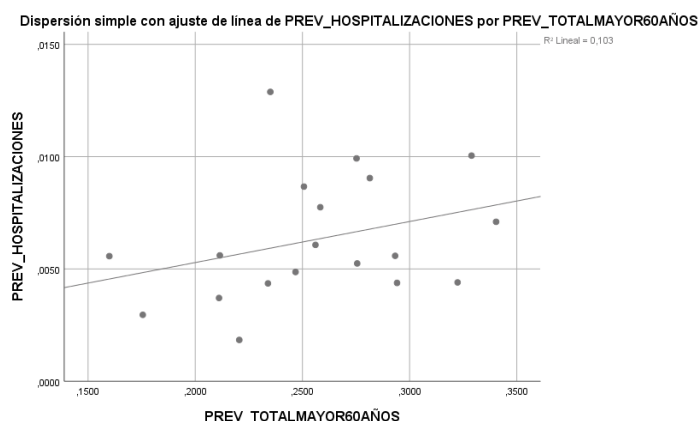


GRÁFICO 2: Prev_Hospitalizados: tasa de incidencia de personas hospitalizadas por la COVID-19. Prev_TOTALMAYORES60AÑOS: Tasa de incidencia de mayores de 60 años. Prev_Fallecidos: Tasa de incidencia de fallecidos por la COVID-19.

A pesar de ello, hay comunidades autónomas que presentan una población muy envejecida y un mayor número de fallecidos mayores de 60 años de COVID-19, como es Castilla y León, Aragón, o Madrid. Pero, por el contrario, otras que presentan también población muy envejecida como Cantabria o Galicia el número de fallecidos mayores de 60 años de COVID-19 no es muy elevado.

SEXO

En cuanto a si afecta más a hombres o mujeres vemos una correlación fuerte y lineal con la tasa de hombres y mujeres fallecidos para cada CCAA respectivamente ($r=0.986$, $p<0,05$), ($r=0.979$, $p=0.05$).

GRÁFICO 3: GRÁFICO DE DISPERSIÓN: FALLECIDOS POR COVID-19 Y FALLECIDOS SEGÚN SEXO POR COVID-19 EN LAS DISTINTAS CCAA

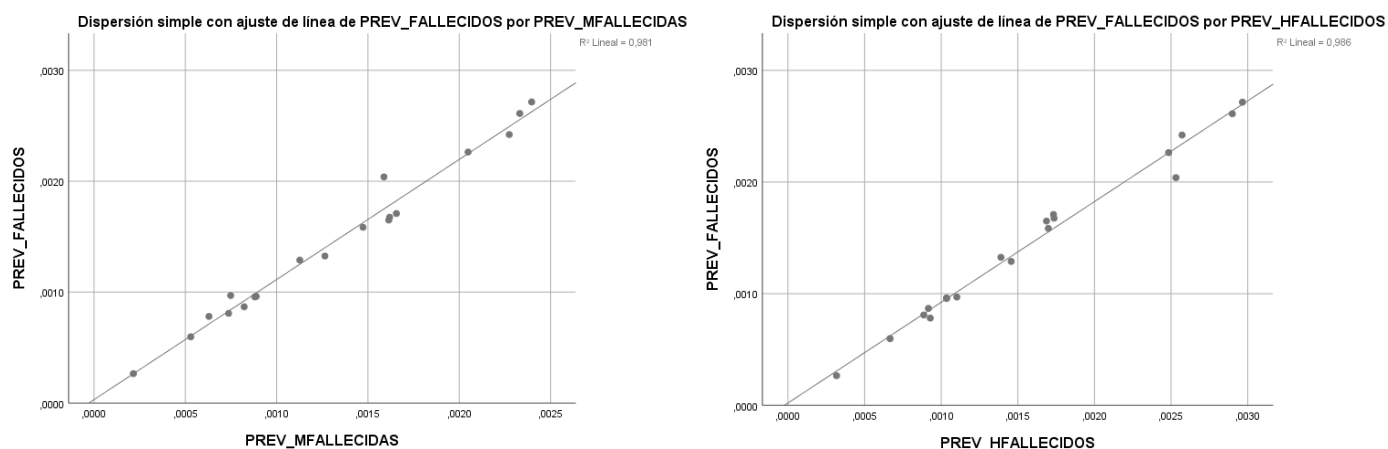
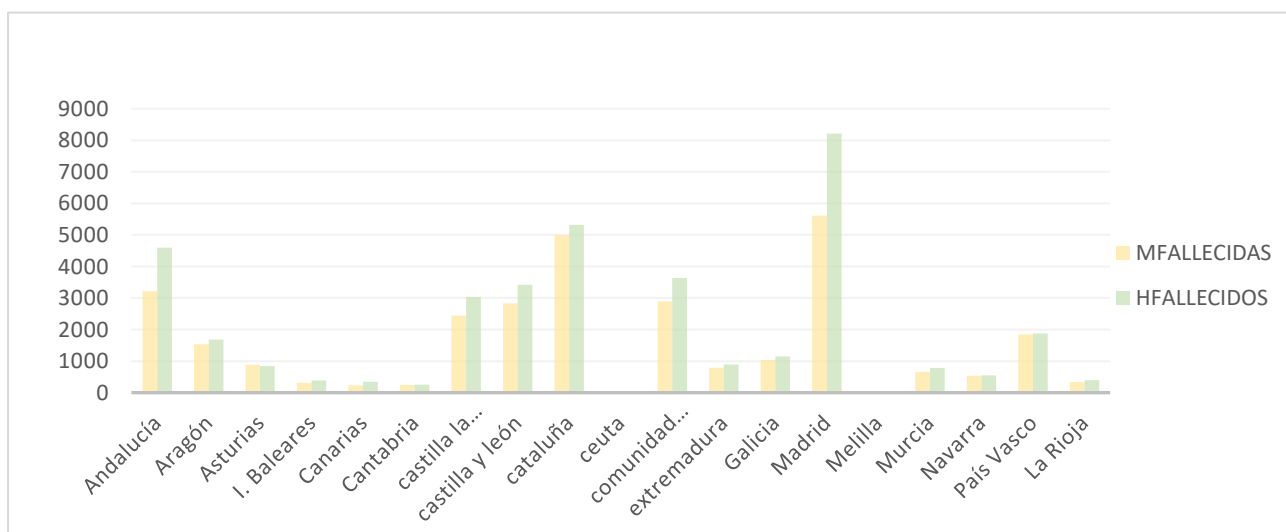


GRÁFICO 3: Prev_Fallecidos: Tasa de incidencia de fallecidos por la COVID-19. Prev_Mujeresfallecidas por la COVID-19. Prev_Hfallecidos: Tasa de incidencia de hombres fallecidos por la COVID-19.

Se representará también un diagrama de barras entre la tasa de fallecidos hombres y la tasa de fallecidos mujeres en las distintas comunidades autónomas para observar si hay un mayor número de muertes en hombres o en mujeres o sí por el contrario no hay diferencia.

GRÁFICO 4: DIAGRAMA DE BARRAS. HOMBRES Y MUJERES FALLECIDOS EN CADA CCAA POR COVID-19.



MFALLECIDAS: Tasa de mujeres fallecidas por Covid-19 en las distintas comunidades autónomas.

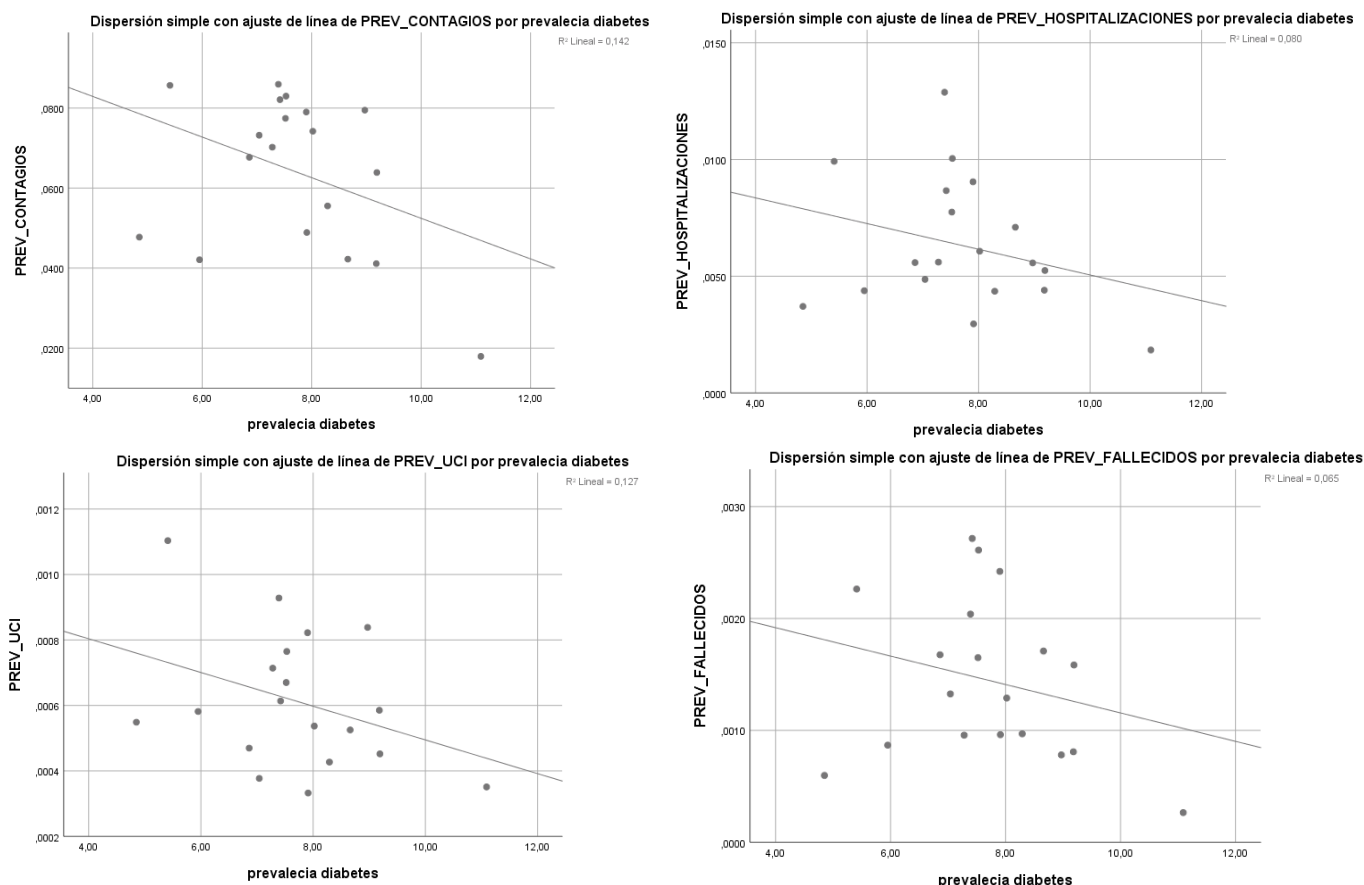
HFALLECIDOS: tasa de hombres fallecidos en las distintas comunidades autónomas.

Como se puede observar en el diagrama de barras la mayoría de las comunidades autónomas presentan más fallecidos varones, que mujeres. Excepto en Asturias que hay ligeramente más mujeres fallecidas.

DIABETES E HIPERTENSIÓN

Se hace la correlación lineal de la prevalencia de diabetes con la tasa de contagios, hospitalizados, UCI y fallecidos y se representa con un diagrama de dispersión.

GRÁFICO 5: DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE TASA DE CONTAGIOS, HOSPITALIZADOS, UCI Y FALLECIOS POR DIABETES POR CCAA



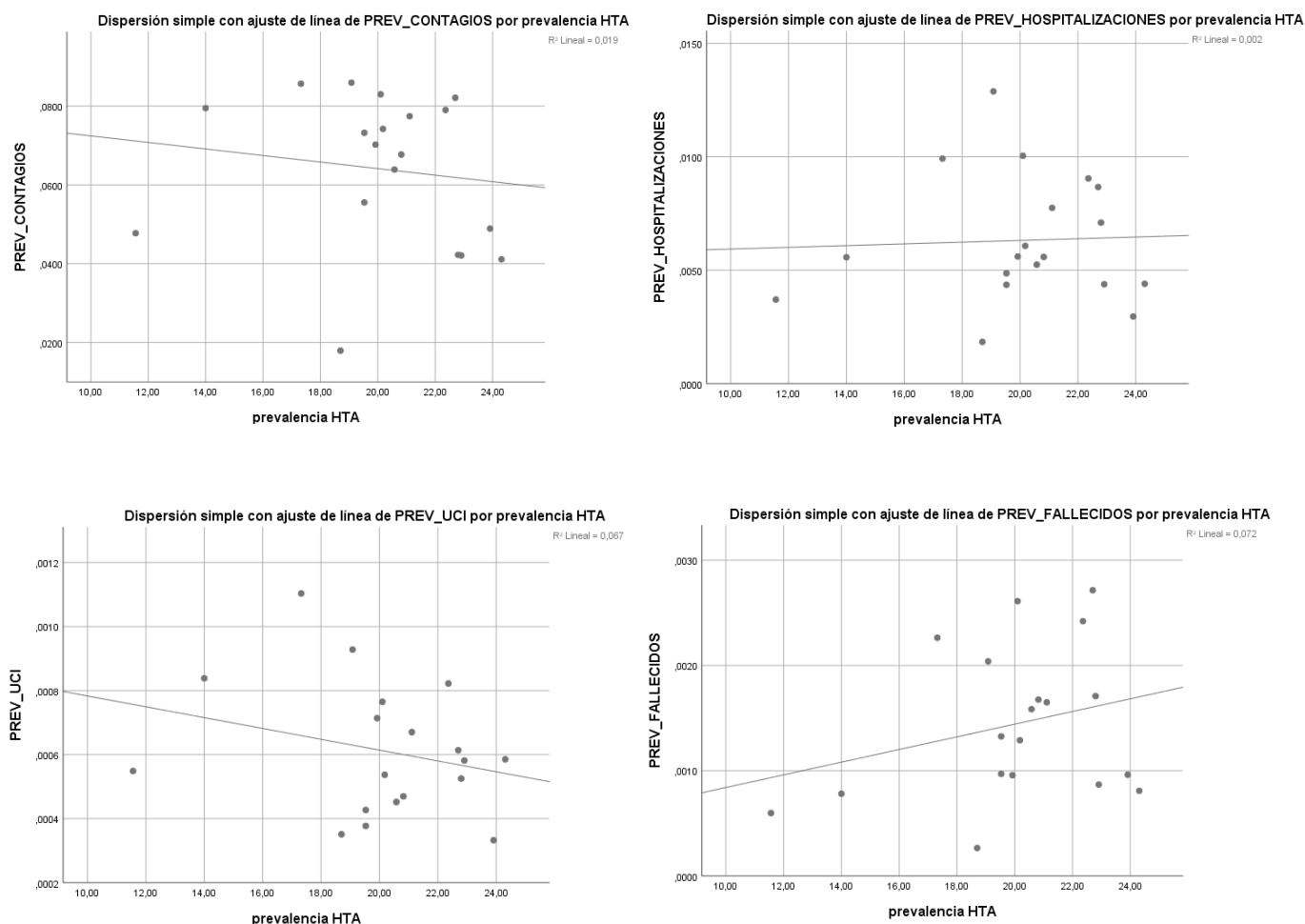
Prev_Contagios: Tasa de contagios por la COVID-19. Prev_Hospitalizados: Tasa de hospitalizados por la COVID-19. Prev_UCI: Tasa de UCI por la Covid-19. Prev_Fallecidos: tasa de fallecidos por la COVID-19.

Por tanto, en los diagramas de dispersión se ve como no hay correlación significativa entre la prevalencia de diabetes ni la tasa de contagios, hospitalizaciones, UCI, o fallecidos obteniendo respectivamente: ($r = -0,305$; $p > 0,05$), ($r = -0,232$; $p > 0,05$), ($r = -0,300$; $p > 0,05$), ($r = -0,219$; $p > 0,05$).

A continuación, se analizará la HTA:

Se realiza con el mismo método que el anterior, mediante una correlación de Spearman y representándose mediante un diagrama de dispersión y se obtiene los siguientes resultados:

GRÁFICO 6: DIAGRAMA DE DISPERSIÓN DE CONTAGIOS, HOSPITALIZADOS, UCI Y FALLECIDOS POR HTA POR CCAA.



En cuanto a la prevalencia de hipertensión arterial también se ve que no hay correlación significativa entre la prevalencia de HTA en cada CCAA y la tasa de contagios, hospitalizados, UCI o fallecidos por COVID-19, obteniendo los siguientes resultados

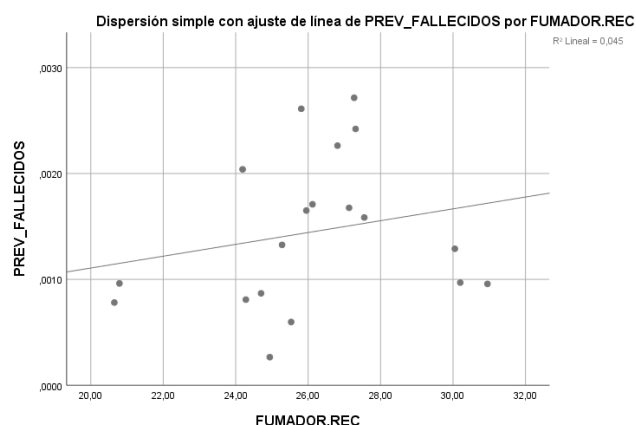
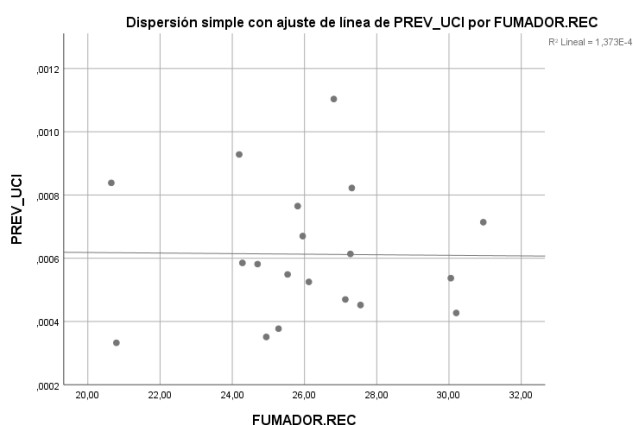
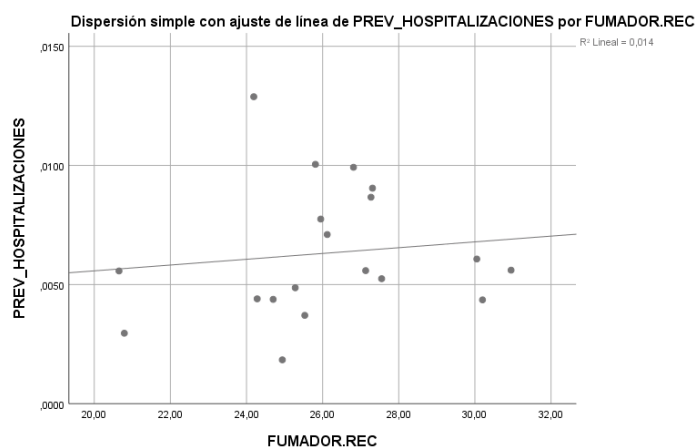
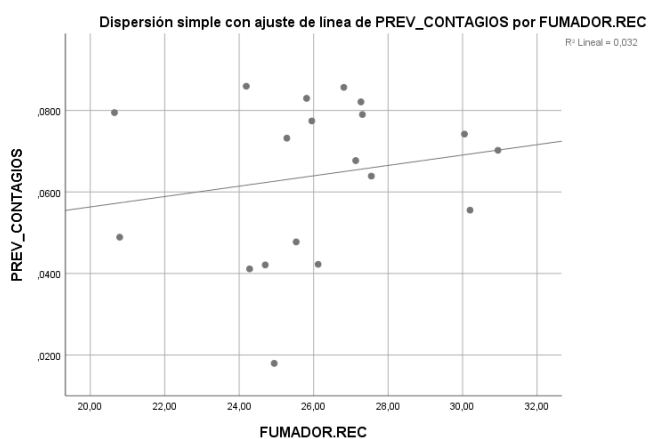
respectivamente: ($r=-0,316$; $p>0,05$), ($r=-0,010$; $p>0,05$), ($r=-0,211$; $p>0,05$), ($r=0,029$; $p>0,05$)

TABACO

Para el análisis estadístico se va a hacer lo mismo que se ha realizado con los otros datos, se utilizará el coeficiente de correlación de Spearman para ver el grado de asociación entre las variables.

Se van a distribuir estos datos en diagramas de dispersión:

GRÁFICO 7: DIAGRAMAS DE DISTRIBUCIÓN DE CONTAGIOS, HOSPITALIZADOS, UCI Y FALLECIDOS POR FUMADORES.



Se puede ver que no hay una correlación significativa entre la prevalencia de tabaquismo y las tasas de contagios, hospitalizaciones, UCI y fallecidos por COVID-19 como podemos ver de forma respectiva: ($r=0,126$; $p>0,05$), ($r=0,246$; $p>0,05$), ($r=0,032$; $p>0,05$), ($r=0,0351$; $p>0,05$).

REGRESIÓN MULTIVARIANTE

Se realiza una regresión multivariante para las variables resultado número de contagios, hospitalizados, ingresados en UCI y fallecidos por COVID-19 en cada CC.AA. ajustado por las variables predictoras porcentaje de la población mayor de 60 años, nivel de vitamina D, porcentaje de varones, prevalencia de HTA, diabetes y tabaquismo de dichas CC.AA. y se obtuvo los siguientes resultados:

- 1- **Contagios:** Los contagios en cada comunidad autónoma se relacionó con el porcentaje de población mayor de 60 años, el porcentaje de hombres, el porcentaje de fumadores y de los niveles de vitamina D. El modelo muestra una $r= 0.72$ (intensidad de relación moderada), $r^2= 0.38$ esto quiere decir que explica el 38% de la variabilidad encontrada con una significación $p=0.029$.
- 2- **Hospitalizados:** Los hospitalizados en cada comunidad autónoma se relacionó con el porcentaje de mayores de 60 años, el porcentaje de hombres y de los niveles publicados de vitamina D. El modelo muestra una $r=0.71$, $r^2 = 0.41$ con una significación de $p=0.011$.
- 3- **UCI:** Los ingresados en UCI en cada comunidad autónoma se relacionó con el porcentaje de población mayor de 60 años, el porcentaje de hombres, el % de fumadores y de los niveles publicados de vitamina D. El modelo muestra una $r=0.75$, $r^2=0.44$ con una significación de $p=0.015$.
- 4- **Fallecidos:** Los fallecidos en cada comunidad autónoma depende del porcentaje de población mayor de 60 años, el porcentaje de hombres y de los niveles publicados de vitamina D. El modelo muestra una $r=0.64$, $r^2=0.40$ con una significación de $p=0.046$.

Discusión

En este estudio se ha observado que las tasas de contagios, hospitalizados, UCI y fallecidos por COVID en las distintas CC.AA. está relacionado con los valores en su población de ciertos factores de riesgo que influyen de manera significativa en la incidencia. En concreto, los factores de riesgo que presentan una correlación significativa son la proporción de población mayor de 60 años, el sexo masculino y el nivel medio de vitamina D de la población previamente publicado. En cuanto a los otros factores de riesgo estudiados (diabetes, hipertensión arterial, fumadores) no se ha observado una correlación significativa en los resultados obtenidos.

Estos resultados explicarían una buena parte de las diferencias encontradas entre las diferentes comunidades autónomas en la incidencia y gravedad de la enfermedad COVID-19. Al conocer los factores de riesgo que influyen en las poblaciones estudiadas con la COVID-19, nos permite prever a que población afectará más la enfermedad y nos ayudará a poder abordarlo de forma más prematura, tener una mejor vigilancia de estas poblaciones y un mayor conocimiento sobre cómo y a quién afecta de forma más grave la COVID-19.

Los resultados que se han obtenido en este estudio concuerdan con lo descrito en algunos estudios publicados.

Edad, sexo: en el siguiente artículo (108), que es un estudio de casos y controles en los que se ve si hay relación entre los factores de riesgo y una mayor incidencia de la COVID-19. En este estudio se ve como hay una relación significativa en cuanto a la edad y al sexo masculino, determinándose así que afecta más a pacientes de edad avanzada, mayores de 60 años, (AOR:1.36; 95% CI: 1.16–1.6), y a varones afectando a un 53,89% de 1516 positivos.

Otro artículo ya mencionado con anterioridad (65), concluye que los varones presenta un mayor riesgo de mortalidad por la COVID-19 que las mujeres en concreto (RR 1.86: 95% IC 1.67-2.07; $p < 0.00001$). y que los pacientes con una edad superior o igual a los 50 años también tenían un riesgo mayor de mortalidad por la COVID-19 comparado con pacientes menores de 50 años (RR 15.44: 95% CI 13.02–18.31; $p < 0.00001$).

Vitamina D: los resultados de este estudio mostraron una correlación inversa y significativa con el número de contagios, hospitalizaciones, ingresados en UCI y fallecimientos en las

distintas comunidades autónomas de España. Esto quiere decir que la vitamina D, según nuestros datos, podría influir de forma negativa en cuanto a una mayor gravedad de la COVID-19. Es decir, a menores valores de Vitamina D mayor riesgo de hospitalización o de fallecimiento por la COVID-19. Ya que en cuanto a contagios y UCI nuestro estudio no ha llegado a dar una correlación significativa en la relación directa pero sí cuando se ajustó por el porcentaje de varones y de mayores de 60 años.

Un metaanálisis de 14 estudios sobre los niveles de vitamina D (72) y su relación con una mayor severidad de la COVID-19 concluye que los niveles bajos de vitamina D favorecen una mayor severidad y riesgo de padecer la enfermedad. Otro estudio realizado a nivel europeo (109) identifican también una asociación entre los niveles medios de vitamina D en varios países europeos con casos de la COVID-19/1M y mortalidad por la COVID-19, llegando a la conclusión que niveles bajos de vitamina D aumenta el número de casos y mortalidad por la COVID-19.

Tabaquismo: En nuestro estudio no se ha obtenido una correlación significativa entre los fumadores y los contagios, hospitalizaciones, UCI y fallecidos por la COVID-19 en las distintas comunidades españolas. En la regresión multivariante si se ve que influye en cuanto a la gravedad en los ingresos en UCI, pero no en los fallecimientos por lo que su papel no queda claro y posiblemente esté mediado por otros factores.

Un metaanálisis estudió si fumar estaba relacionado con la progresión de la COVID-19 (110) y observaron que fumar parecía ser un factor de riesgo para la progresión del COVID-19, teniendo 1.91 veces el riesgo de progresión a una mayor severidad de la COVID-19 que los que nunca han fumado. Los resultados de nuestro trabajo también confirman estos datos a nivel de las CC.AA. aunque precisa de ajuste por edad y sexo.

Comorbilidades: Algunas comorbilidades como la hipertensión arterial o la diabetes se han descrito que podrían empeorar el pronóstico de la COVID-19. Al relacionar su prevalencia con el número de afectados por COVID en las distintas CC.AA., se observó que no había una correlación directa entre la prevalencia de hipertensión arterial o diabetes y el número de contagios, hospitalizaciones, UCI o fallecimientos por COVID-19 en las distintas comunidades autónomas.

Nuestros resultados parecen concordantes con otros estudios que tampoco sugieren una mayor gravedad de la enfermedad en personas con hipertensión arterial (108). En contraposición encontramos otros artículos en los que la hipertensión arterial si es un factor de riesgo para mayor gravedad en la COVID-19 (56). Es posible que el motivo de esta discrepancia esté en relación con una tercera variable no considerada como podría ser la obesidad o sedentarismo que se dan con mayor prevalencia en la población hipertensa.

En cuanto a la diabetes no hemos encontrado que haya relación entre los datos de la enfermedad y la prevalencia de diabetes en las distintas comunidades autónomas. Este resultado no apoyaría los datos reportados por varios estudios que indican que los diabéticos tienen una mayor incidencia y gravedad de la enfermedad (52,108,110). Aunque no tenemos una explicación para esta discrepancia se podría hipotetizar que la COVID solo afectaría de forma más grave a los diabéticos con la enfermedad no controlada y no a la totalidad de los diabéticos.

Cabría plantearse a nivel poblacional porqué hay relación entre el impacto de la COVID-19 en cada comunidad autónoma española en cuanto a su incidencia y gravedad y ciertas características de la población de dicha comunidad:

Sexo: Algunos estudios han sugerido que el número de cromosomas X juega un papel importante en la inflamación y en la liberación de citoquinas inflamatorias (67). Así, un mayor número de cromosomas X disminuiría la liberación de citoquinas inflamatorias y, por lo tanto, las mujeres tenderían a responder con una menor inflamación en una situación de descontrol de mediadores de la inflamación como es el SARS inducido por la COVID-19. Esto podría explicar y, además concuerda con los resultados obtenidos, de porqué ser mujer podría ser un factor protector a la hora de la infección por SARS-COV2.

Edad: En cuanto a la edad que también se intuye en este estudio que supone un factor de riesgo en mayores de 60 años, se puede deber a que las personas mayores son más propensas a desarrollar más infecciones debido a que la inmunidad natural va disminuyendo gradualmente con la edad, produciendo que haya una mayor morbilidad y mortalidad que en las personas más jóvenes. El envejecimiento afecta tanto al sistema inmune innato como al adaptativo, lo que afecta al control de las infecciones virales (66). Todo esto puede explicar por qué las personas mayores de 60 años son más susceptibles a la enfermedad por SARS-COV2. Y explica por qué ha salido esos resultados en el estudio. En los resultados en cuanto

a la edad se puede ver como en las comunidades autónomas con más prevalencia de mayores de 60 años hay también una correlación directa con la tasa de fallecidos mayores de 60 años por la COVID-19. Esto nos sugiere que a mayor edad una infección con el SARS-COV-2 puede producir una mayor gravedad que en personas más jóvenes, como se ha podido ver en otros estudios realizados.

Vitamina D: El déficit de vitamina D está relacionado con una mayor tasa de contagios, de ingresos, de ingresos en UCI y de fallecimientos por la COVID-19 en las distintas comunidades autónomas, esto puede estar relacionado con el sistema inmune. La Vitamina D tiene un papel clave en el desarrollo de varias enfermedades respiratorias. Como hemos visto también tiene un papel clave en las células presentadoras de antígenos (69), por lo que niveles bajos de vitamina D compromete la actividad de las células presentadoras de antígenos entre otras y puede ser capaz de disminuir la inmunidad.

Hipertensión arterial: En cuanto a la hipertensión arterial se ve en distintos artículos incluido este que no hay una correlación significativa con la enfermedad COVID-19. Es decir, en este estudio se ha visto que, en las comunidades autónomas con mayor prevalencia de hipertensión arterial, no hay una mayor tasa de contagios, ingresos en hospital o UCI, ni fallecidos por la COVID-19. Sí se ha observado que podría ser un factor de riesgo relacionado con la mayor expresión que presentan los hipertensos de la IECA (58). Sí se ha visto que es prevalente en los pacientes enfermos con la COVID-19. Pero no hay una correlación significativa con los contagios, hospitalizaciones, ingreso en UCI y fallecimientos en las distintas comunidades autónomas.

En cuanto a esta comorbilidad no está muy claro si es un factor de riesgo en el desarrollo de la enfermedad, por lo que debería de realizarse un estudio más amplio y específico para demostrar si es o no un factor de riesgo.

Diabetes: La diabetes es una comorbilidad frecuente en muchas enfermedades, sin embargo, en este estudio NO se pudo observar que la prevalencia de diabetes se correlacionase con la tasa de contagios, hospitalización y los ingresos en UCI y los fallecimientos por la COVID-19 en las distintas comunidades autónomas. Aunque haya estudios en los que sí se ha observado dicha correlación. La diabetes afecta al sistema inmune y los diabéticos tienen infecciones frecuentes por este motivo (52). Sin embargo, también es conocido que esta

predisposición depende del grado de control de la enfermedad y este dato no está contemplado en los datos de prevalencia de diabetes obtenidos en las CC.AA.

Fumadores: En la prevalencia de fumadores en las distintas comunidades autónomas se ha visto una relación en la regresión logarítmica multivariante y se ha visto relacionada tanto para la tasa de contagios, hospitalizados, ingresos en UCI y fallecidos por la enfermedad COVID-19. Aunque en las correlaciones de este estudio no han salido significativas. Esta susceptibilidad de los fumadores o de los que han fumado alguna vez puede ser debida al aumento de la expresión del gen ACE2 pulmonar. Esto sugiere que ese aumento de ACE2 pulmonar puede producir un mayor riesgo de unión viral y de la entrada de COVID-19 en los pulmones de los fumadores (61).

Este estudio presenta algunas limitaciones fundamentalmente relacionadas con el limitado número de datos disponibles para cada comunidad autónoma y la actualidad de dichos datos. Además, no todas las CCAA de España estaban representadas y en algunos casos hemos tomado los datos de una provincia o ciudad como representativos de la comunidad. Esto podría no ser exactamente así y justificaría que solo se ha podido explicar el 40% de la variabilidad encontrada entre provincias. Por otra parte, los datos disponibles de la enfermedad son de toda la comunidad, pero la enfermedad afecta de manera más significativa a las zonas centro, es decir, a los cascos urbanos (de donde suelen proceder de la mayoría de los datos) y, por tanto, reducimos un poco dicha variabilidad. Otras de las limitaciones en este estudio sería que al usar poblaciones en general no podemos hacer inferencias sobre las causas a nivel individual.

Tenemos también que evitar el sesgo de información por que como ya hemos dicho en el apartado de métodos y resultados a la hora de la recogida de los datos podemos incurrir en el error de coger datos erróneos. Para evitar este sesgo todas las variables han sido recogidas de una manera parecida, ya sea de datos obtenidos en el ministerio de sanidad o del INE, es decir, cogiendo la información de fuentes objetivas y contrastadas.

Otras limitaciones típicas de este tipo de estudio ecológico de base poblacional y que viene implícitas en este, sería el sesgo de agregación en el cual se tiende a adjudicar a los individuos en concreto las características que pertenecen al grupo, y la falacia ecológica en la que destacan las variables confundentes, es decir, una asociación observada entre dos variables agregadas no dice que necesariamente se de a nivel individual. En este caso, la

falacia ecológica se ha intentado compensar con la búsqueda y comparación con estudios en los cuales se ha obtenido aproximadamente resultados parecidos.

Otra limitación muy importante que se ha encontrado a la hora de realizar este estudio es la dificultad a la hora de la obtención de los datos, en concreto con los niveles de vitamina D, siendo necesario el coger estudios de 2007 y solo de las comunidades autónomas debido a la dificultad de encontrar los datos para unidades menores, pero más homogéneas como serían las provincias o las ciudades. También hay dificultad a la hora de la obtención de los datos de contagios, hospitalizaciones, ingresos en UCI y fallecimiento de la enfermedad por SARS-COV2, sobre todo, de hombres y mujeres y por rangos de edad. Ya que el ministerio de sanidad no facilita todos estos datos, y hay comunidades autónomas que no aportan estos datos. Posiblemente otros factores epidemiológicos no contemplados podrían influir en el resultado como es el nivel socioeconómico. Un nivel socioeconómico bajo se ha demostrado ser una comorbilidad para el desarrollado de diabetes o hipertensión y de aumentar los contagios del SARS-COV2, es decir, de aumentar la transmisibilidad.

Por el contrario, el uso de las comunidades autónomas como unidad de análisis es una ventaja de este estudio. La generación y la transmisión de los datos relativos a la evolución de la epidemia es competencia autonómica. Por ello, comparar la evolución de la epidemia entre las comunidades autónomas e identificar factores asociados a esas diferencias es una necesidad para la gestión de las futuras ondas epidémicas.

En general, las comunidades autónomas con poblaciones envejecidas, muy fumadoras, predominio de varones y con niveles bajos de vitamina D han presentado peores números de incidencia y gravedad de la COVID-19. Otras comorbilidades que se han descrito como relevantes para los individuos como son la diabetes y la hipertensión arterial no parecen haber tenido un impacto claro en los datos de la comunidad.

Los datos obtenidos pueden facilitar a las comunidades autónomas detectar cuales son los factores de riesgo que podrían afectar más a su población, para poder así establecer medidas preventivas de salud sobre estos factores de riesgo, o para controlar a la población más susceptible.

Se ha demostrado que la vitamina D protege contra otras infecciones, como infecciones respiratorias agudas, además, se ha demostrado que se puede utilizar de forma segura. Se

debería realizar estudios específicos sobre los niveles de vitamina D en pacientes con la COVID-19 con diferentes grados de la enfermedad. Y otros en lo que se añada suplementación para ver si disminuye el riesgo de mortalidad o de gravedad.

Conclusiones:

Principal:

- En las distintas comunidades autónomas españolas la tasa de contagios, ingresos en hospital y en las UCI y muertes por la COVID-19 se relaciona con ciertas características relevantes para la infección por SARS-CoV2 en dichas poblaciones. Es posible obtener un modelo significativo para la tasa de contagios, hospitalizados, ingresados en UCI y fallecidos incluyendo la proporción de mayores de 60 años, la proporción de varones y los niveles de vitamina D de dicha población.

Secundarias:

- Las comunidades autónomas con poblaciones más ancianas tuvieron más ingresos y muertes por la COVID-19.
- Las comunidades con mayor número de varones tuvieron más fallecimientos por la COVID-19.
- Las comunidades con un nivel más bajo poblacional de vitamina D en sangre tuvieron más contagios, ingresos y muertes por la COVID-19.
- Las comunidades con mayor porcentaje de fumadores tuvieron un mayor número de ingresos en UCI, pero no más contagios, ingresos ni fallecidos.
- Las comunidades con mayor porcentaje de hipertensos o diabéticos no tuvieron peores datos que el resto.

Bibliografía

1. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(3):247–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
2. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics) [Internet]. Vol. 35, *New Microbes and New Infections*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2020 Dec 13]. Available from: [/pmc/articles/PMC7171518/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/)
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22 [cited 2020 Dec 13];395(10224):565–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/>
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Mar 26 [cited 2020 Dec 13];382(13):1199–207. Available from: [/pmc/articles/PMC7121484/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/)
5. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2020 Dec 13];92:214–7. Available from: [/pmc/articles/PMC7110798/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/)
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2020 Dec 13];181(2):271–280.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
7. Glowacka I, Bertram S, Muller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2020 Dec 13];85(9):4122–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21325420/>
8. Cuñat T. Vitamin D deficiency in critically ill patients diagnosed with COVID-19. Are we doing enough? A retrospective analysis of 226 patients. [cited 2020 Nov 17]; Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-30390/v1>
9. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Dec 13];8(4):420–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
10. Pascarella G, Strumia A, Piliengo C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* [Internet]. 2020 Aug 13 [cited 2020 Dec 13];288(2):192–206. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joim.13091>

11. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JWM, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with covid-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife* [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 13];9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32338605/>
12. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Dec 13];18(4):844–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/>
13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Dec 13];191:145–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
14. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [Internet]. Vol. 324, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2020 Dec 13]. p. 782–93. Available from: <https://jamanetwork.com/>
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
16. Nicholls JM, Poon LLM, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* [Internet]. 2003 May 24 [cited 2020 Dec 13];361(9371):1773–8. Available from: www.thelancet.com
17. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 Dec 13];382(18):1708–20. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
18. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Dec 13];220:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
19. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, Han S, Chen B, Shu X. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2020 Dec 13];158(8):2294–7. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.020>
20. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 Jul 1;159(1):81–95.
21. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in the United States: A

- Multicenter Cohort Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2020 Dec 13];159(2):765-767.e2. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045>
22. Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, Pham EA, Spencer S, Kim D, et al. Title: Association of Digestive Symptoms and Hospitalization in Patients with SARS-CoV-2 Infection Short Title: Digestive Symptoms with COVID-19 Word Count (not including References and Tables): 627/1000. *medRxiv* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2020 Dec 13];2020.04.23.20076935. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076935>
 23. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [Internet]. *bioRxiv*. *bioRxiv*; 2020 [cited 2020 Dec 13]. p. 2020.02.03.931766. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>
 24. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: Implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2020 Dec 13];17(11):3067–75. Available from: www.jasn.org.
 25. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 97, *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Dec 13]. p. 829–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247631/>
 26. Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, Abramowitz MK, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2020 Dec 13];31(9):2145–57. Available from: www.jasn.org
 27. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney [Internet]. Vol. 87, *Cleveland Clinic journal of medicine*. NLM (Medline); 2020 [cited 2020 Dec 13]. p. 619–31. Available from: www.ccjm.org
 28. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries [Internet]. Vol. 414, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Dec 15]. p. 116884. Available from: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X20302203/fulltext>
 29. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review [Internet]. Vol. 413, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Dec 15]. Available from: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X20301684/fulltext>
 30. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms [Internet]. Vol. 11, *ACS Chemical Neuroscience*. American Chemical Society; 2020 [cited 2020 Dec 15]. p. 995–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>

31. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. medRxiv [Internet]. 2020 Feb 25 [cited 2020 Dec 15];2020.02.22.20026500. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
32. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? New Microbes New Infect [Internet]. 2020 May 1 [cited 2020 Dec 15];35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322398/>
33. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2020 Dec 15];382(26):2574–6. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2009191>
34. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. Neurology [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2020 Dec 15];95(5):e601–5. Available from: <https://n.neurology.org/content/95/5/e601>
35. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity [Internet]. Vol. 13, Nature Reviews Immunology. Nat Rev Immunol; 2013 [cited 2020 Dec 16]. p. 34–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23222502/>
36. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 Dec 16];382(18):1708–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>
37. Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. 2020;1–16.
38. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. Vol. 5, JACC: Basic to Translational Science. Elsevier Inc; 2020. p. 518–36.
39. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [Internet]. Vol. 46, Intensive Care Medicine. Springer; 2020 [cited 2021 Feb 3]. p. 846–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
40. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Feb 3];323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
41. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Feb 3];5(7):811–8. Available from: <https://jamanetwork.com/>

42. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 3];5(7):802–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211816/>
43. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
44. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Feb 3];5(7):819–24. Available from: <https://jamanetwork.com/>
45. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients with COVID-19 in Washington State [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2020 Dec 13]. p. 1612–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191259/>
46. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28 [cited 2021 Feb 3];71(15):762–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/762/5803306>
47. Ministerio de sanidad., Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. 17 Abril [Internet]. 2020;2:1–54. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>
48. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 30 [cited 2020 Dec 13];382(18):1708–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>
49. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, Yuan Y dong, Yang Y bin, Yan Y qin, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Dec 19];75(7):1730–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14238>
50. Diabetes [Internet]. [cited 2020 Oct 4]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
51. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 3];36(7). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/dmrr.3319>
52. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *J Diabetes Complications*. 2020 Sep 1;34(9):107637.
53. Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin–angiotensin system in cardiovascular and renal disease. *Curr*

- Opin Nephrol Hypertens [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Jan 3];20(1):62–8. Available from: <http://journals.lww.com/00041552-201101000-00011>
54. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Jan 3];180(7):934. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
 55. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47(3):193–9.
 56. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jan 3];8(5):475–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/>
 57. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *JRAAS - J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2021 Jan 3];21(2):147032032092689. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1470320320926899>
 58. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens* [Internet]. 2020 Apr 29 [cited 2021 Jan 3];33(5):373–4. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article/33/5/373/5816609>
 59. van Zyl-Smit RN, Richards G, Leone FT. Tobacco smoking and COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Oct 25];8(7):664–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247798/>
 60. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 201, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Thoracic Society; 2020 [cited 2021 Jan 3]. p. 1557–9. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.202003-0693LE>
 61. Rábade Castedo C, Signes-Costa J, Jiménez-Ruiz CA. COVID-19 and Tobacco [Internet]. *Archivos de Bronconeumología*. Elsevier Doyma; 2020 [cited 2021 Jan 3]. Available from: <https://www.archbronconeumol.org/es-covid-19-tabaco-avance-S0300289620302490>
 62. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jan 3];41(41):4057–70. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/41/4057/5861975>
 63. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Vol. 8, *The Lancet Respiratory*

- Medicine. Lancet Publishing Group; 2020. p. e21.
64. Ahrenfeldt LJ, Otavova M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe . Res Sq [Internet]. 2020 Aug 19 [cited 2021 Jan 3]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32839767>
 65. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Intervirology [Internet]. 2020 Dec 9 [cited 2021 Jan 3];1–12. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/512592>
 66. Leng J, Goldstein DR. Impact of aging on viral infections. Vol. 12, Microbes and Infection. Elsevier Masson; 2010. p. 1120–4.
 67. Lefèvre N, Corazza F, Valsamis J, Delbaere A, De Maertelaer V, Duchateau J, et al. The Number of X Chromosomes Influences Inflammatory Cytokine Production Following Toll-Like Receptor Stimulation. Front Immunol [Internet]. 2019 May 9 [cited 2021 Jan 3];10(MAY):1052. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.01052/full>
 68. Spolarics Z. THE X-FILES OF INFLAMMATION. Shock [Internet]. 2007 Jun [cited 2021 Jan 3];27(6):597–604. Available from: <http://journals.lww.com/00024382-200706000-00002>
 69. Hewison M, Freeman L, Hughes S V., Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential Regulation of Vitamin D Receptor and Its Ligand in Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. J Immunol [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2021 Jan 3];170(11):5382–90. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/170/11/5382><http://www.jimmunol.org/content/170/11/5382.full#ref-list-1>
 70. Oh M, Park WB, Choe PG, Choi S-J, Kim J-I, Chae J, et al. Viral Load Kinetics of MERS Coronavirus Infection. N Engl J Med [Internet]. 2016 Sep 29 [cited 2021 Jan 3];375(13):1303–5. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1511695>
 71. Zhao J, Zhao J, Perlman S. T Cell Responses Are Required for Protection from Clinical Disease and for Virus Clearance in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Mice. J Virol [Internet]. 2010 Sep 15 [cited 2021 Jan 3];84(18):9318–25. Available from: <http://jvi.asm.org/>
 72. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence regarding vitamin d and risk of covid-19 and its severity [Internet]. Vol. 12, Nutrients. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Jan 3]. p. 1–24. Available from: www.mdpi.com/journal/nutrients
 73. Creative Commons - Reconocimiento-no comercial 3.0 No exportado - CC BY-NC 3.0 [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>
 74. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [Internet]. [cited 2020 Nov 7]. Available from:

- <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/encuestaResDetall2017.htm>
75. Consumo de tabaco según sexo y comunidad autónoma. Población de 15 y más años. [Internet]. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p419/a2011/p06/&file=06020.px>
 76. Población por grupo de edad, sexo y comunidad autónoma. Valores absolutos(4925) [Internet]. [cited 2020 Oct 25]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=4925#!tabs-tabla>
 77. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA_Spanish.pdf [Internet]. Vol. 135, Medicina Clínica. 2010. p. 507–11. Available from: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
 78. Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo R, Luque de Castro MD, Sosa M, Quesada-Gómez JM. Vitamin D deficiency and high serum levels of vitamin A increase the risk of osteoporosis evaluated by Quantitative Ultrasound Measurements (QUS) in postmenopausal Spanish women. Clin Biochem [Internet]. 2010;43(13–14):1064–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.06.001>
 79. Lope V, Castelló A, Mena-Bravo A, Amiano P, Aragonés N, Fernández-Villa T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk by pathological subtype (MCC-Spain). J Steroid Biochem Mol Biol. 2018;182(April):4–13.
 80. Pereda CA, Nishishinya MB, Roldan EJA. 25-Hydroxyvitamin D serum levels in rheumatic female patients in southeast Spain: The paradigm of daily optimal sunshine levels and inadequate vitamin D status. Endocrinol Diabetes y Nutr [Internet]. 2019;66(3):181–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.08.012>
 81. Mena-Bravo A, Priego-Capote F, de Castro MDL. Study of blood collection and sample preparation for analysis of vitamin D and its metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Anal Chim Acta [Internet]. 2015;879:69–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aca.2015.03.012>
 82. Hernández-Ostiz S, Pérez-Ramada MD, Ortiz B, Requena C, Ribas G, Aznar E, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Patients With Melanoma and Factors Associated With Inadequate Levels. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2016;107(9):758–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.adengl.2016.06.021>
 83. Verde Z, Giaquinta A, Sainz CM, Ondina MD, Araque AF. Bone mineral metabolism status, quality of life, and muscle strength in older people. Nutrients. 2019;11(11):1–13.
 84. Niño Martín V, Pérez Castrillón JL. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. Rev Esp Enfermedades Metab Oseas [Internet]. 2008;17(1):1–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1132-8460\(08\)71130-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1132-8460(08)71130-9)
 85. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. Osteoporos Int. 2016;27(1):105–13.

86. Riancho-Zarrabeitia L, Cubería M, Muñoz P, López-Hoyos M, García-Canale S, García-Unzueta M, et al. Vitamin D and antiphospholipid syndrome: A retrospective cohort study and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018;47(6):877–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.10.007>
87. Rodríguez-Dehli AC, Galán IR, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J, et al. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hosp*. 2015;31(4):1633–40.
88. Baraia-Etxaburu-astigarraga M, Baraia-Etxaburu-artetxe JM. Estudio de los niveles de vitamina D en diversas poblaciones. *Gac Medica Bilbao*. 2017;114(3):97–106.
89. Mateo-Pascual C, Julián-Viñals R, Alarcón-Alarcón T, Castell-Alcalá MV, Iturzaeta-Sánchez JM, Otero-Piñe A. Déficit de vitamina D en una cohorte de mayores de 65 años: prevalencia y asociación con factores sociodemográficos y de salud. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(5):210–6.
90. Melo-Villar L, Lampe E, de Almeida AJ, Scalioni L de P, Lewis-Ximenez LL, Miguel JC, et al. Hypovitaminosis D and its relation to demographic and laboratory data among hepatitis C patients. *Ann Hepatol*. 2015;14(4):457–63.
91. Bermúdez BP, Vizcaíno MAA, Cía JR De, Prano CC, Felipe CF. del trabajo. 2012;58(229):335–44.
92. Gradillas-García A, Álvarez J, Rubio JA, de Abajo FJ. Relación entre el déficit de vitamina D y el síndrome metabólico en población adulta de la Comunidad de Madrid. *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2015;62(4):180–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.12.008>
93. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol y Nutr*. 2009;56(4):164–9.
94. Larrosa M, Gratacòs J, Vaqueiro M, Prat M, Campos F, Roqué M. Prevalencia de hipovitaminosis D en una población anciana institucionalizada. Valoración del tratamiento sustitutivo. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(16):611–4.
95. Bernal Pérez M, Cortés Flores G, Giner Soria A, Orden Gonzalo I, Horno Pérez M, Benedicto Lorenzo I. ¿Ha mejorado la dotación de vitamina D3 en España? Actuales niveles en una muestra de la población. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(1):15–8.
96. Calvo-Romero JM, Ramiro-Lozano JM. Vitamin D and thyrotropin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2017;11(4):279–80. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.12.010>
97. Caravaca-fontán F, Gonzales-candía B, Luna E. niveles séricos de 25-hidroxi-colecalciferol en la enfermedad renal crónica. 2016;6(5):510–6.
98. González-Padilla E, Soria Lopez A, Gonzalez-Rodriguez E, Garcia-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco M del V, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias

- (España). *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(6):267–73.
99. Miguel-Carrera J, García-Porrúa C, de Toro Santos FJ, Picallo-Sánchez JA. Prevalence of osteoporosis, estimation of probability of fracture and bone metabolism study in patients with newly diagnosed prostate cancer in the health area of Lugo. *Aten Primaria* [Internet]. 2018;50(3):176–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2017.03.006>
 100. Coordinadores A, Garc L, Francisco IES, Giner R. vitamina D en población anciana de Lorca (Murcia). 2019;
 101. Palomo Atance E, Eunide Gourdet M, Arias Sánchez M, León Martín A, Ballester Herrera M, Giralt Muiña P. Niveles de vitamina D y marcadores de resistencia a la insulina en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1. *Acta pediátrica española.* 2016;74(7):137–41.
 102. Antolín SH, Del Carmen García Martínez M, De Frutos VÁ. Concentraciones deficientes de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. *Endocrinol y Nutr.* 2010;57(6):256–61.
 103. Mamédio C, Santos C, Andruccioli De Mattos Pimenta C, Roberto M, Nobre C. Online ESTRATEGIA PICO PARA LA CONSTRUCCIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y LA BÚSQUEDA DE EVIDENCIAS A ESTRATÉGIA PICO PARA A CONSTRUÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA E BUSCA DE EVIDÊNCIAS [Internet]. [cited 2021 Feb 3]. Available from: www.eerp.usp.br/rlaeArtigodeAtualização
 104. Estudios ecológicos | Epidemiología y estadística en salud pública | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1464§ionid=101050086>
 105. Such G, Jornet Meliá J. S SP PS SS S: : P PR RU UE EB BA AS S N NO O P PA AR RA AM MÉ ÉT TR RI IC CA AS S K KO OL LM MO OG GO OR RO OV V S SM MI IR RN NO OV V.
 106. Estadística descriptiva y test de normalidad. Grupo de Petrología Aplicada [Internet]. [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://web.ua.es/es/lpa/docencia/analisis-estadistico-de-datos-geoquimicos-con-r/estadistica-descriptiva-y-test-de-normalidad.html>
 107. El coeficiente de correlación.
 108. Alam MR, Kabir MR, Reza S. Comorbidities might be a risk factor for the incidence of COVID-19: Evidence from a web-based survey. *Prev Med Reports* [Internet]. 2021;21:101319. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2021.101319>
 109. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 May 3];32(7):1195–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
 110. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: A

meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653–6.

111. Fernández García L, Puentes Gutiérrez AB, García Bascones M. Relationship between obesity, diabetes and ICU admission in COVID-19 patients. *Med Clin (Barc)*. 2020 Oct 9;155(7):314–5.

ANEXO I: PÓSTER

IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN LAS CC. AA:

**Relación con los niveles de
VITAMINA D y otros factores de
riesgo**

INTRODUCCIÓN

Factores de riesgo que podrían influir en una mayor tasa de contagio, ingreso hospitalario, UCI y fallecimiento por la COVID-19 en las distintas CCAA.



Imagen de elaboración propia. Imágenes obtenidas en: Creative Commons - Reconocimiento-no comercial 3.0 No exportado - CC BY-NC 3.0 [Internet]. [cited 2021 May 5]. Available from: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>.

RESULTADOS

Contagios

Dependen del porcentaje de población mayor de 60 años, de hombres, el de fumadores y de los niveles de vitamina D ($r=0.72$, $p=0.029$).

Hospitalizados

Dependen del porcentaje de población mayor de 60 años, de hombres y de los niveles de vitamina D ($r=0.71$, $p=0.011$).

UCI

Dependen del porcentaje de población mayor de 60 años, de hombres, el de fumadores y de los niveles de vitamina D ($r=0.7$, $p=0.01$).

Fallecidos

Dependen del porcentaje de población mayor de 60 años, de hombres y de los niveles de vitamina D ($r=0.64$, $p=0.046$).



**Universidad
Católica de
Valencia**
San Vicente Mártir

Autores

JOSÉ BELDA RAMÍREZ
ANDREA HERNÁNDEZ RAMOS

HIPÓTESIS

La hipótesis planteada en este estudio sería que el diferente **impacto** que la COVID-19 ha tenido en la población española en las **distintas comunidades autónomas** no sería fruto del azar, sino que estaría determinado por las distintas prevalencias en los niveles de vitamina D, HTA, diabetes, tabaco, edad >60 años como características específicas que presenta la población de cada comunidad autónoma. Estos datos ya fueron descritos previamente en estudios publicados.

OBJETIVOS

Estudiar si la **incidencia y gravedad** de la COVID-19 en la población de las distintas **comunidades autónomas** españolas **se relaciona** con los niveles en sangre de vitamina D y la **prevalencia** de otros factores de riesgo como la HTA, diabetes y tabaquismo reportada en **estudios previos** en la población general de esa comunidad. También se incluyeron los datos de composición de la población por edad y sexo de cada comunidad autónoma.

CONCLUSIONES

- Los datos publicados entre las distintas comunidades autónomas de los **niveles de vitamina D**, el **sexo varón**, la **edad >60 años** y el antecedente de **fumador** en la población general parecen **relacionarse** de manera **significativa** con las tasas de **contagios, ingresos en hospital y UCI y fallecimientos** por la COVID-19 de esas comunidades. Esto sugiere que podrían ser **potenciales factores de riesgo** para padecer con mayor o menor gravedad la enfermedad.
- Las comunidades con mayor porcentaje de **hipertensos o diabéticos** no tuvieron peores datos que el resto de Comunidades autónomas